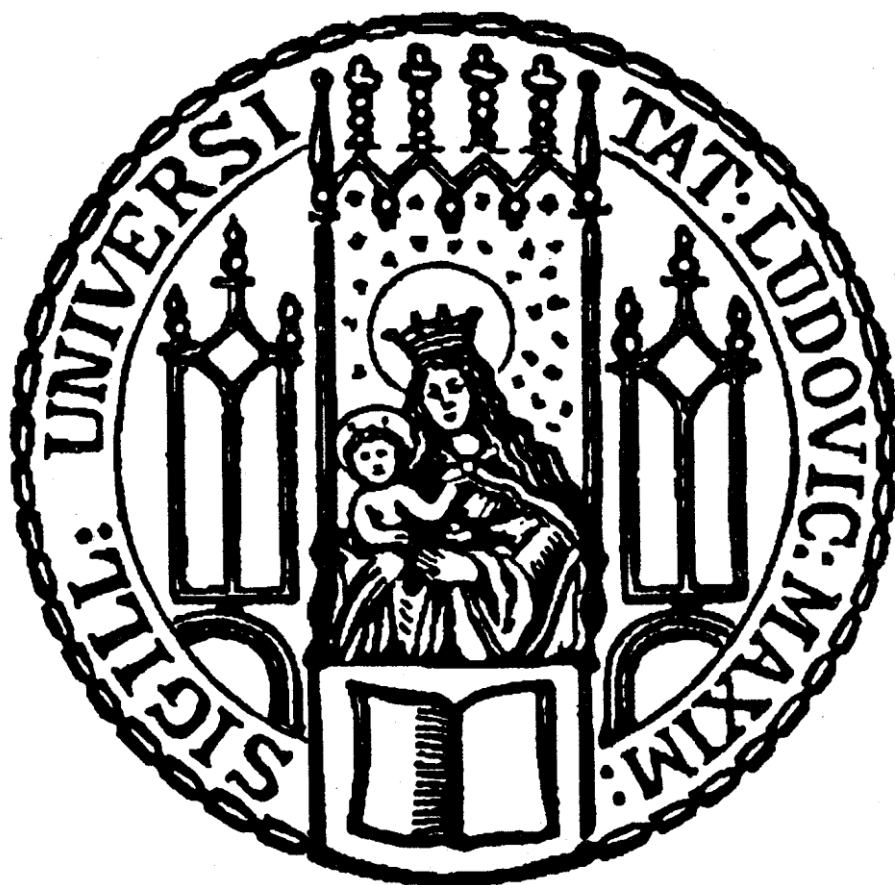


**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**



**Entwicklung selektiver Aktivatoren für TRPML-Ionenkanäle**

Eva Veronika Plesch

aus  
Rosenheim

2018



## **Erklärung**

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 der Promotionsordnung vom 28. November 2011 von Herrn Prof. Dr. Franz Bracher betreut.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Diese Dissertation wurde eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 10.07.2018

---

Eva Veronika Plesch

Dissertation eingereicht am 16.07.2018

1. Gutachter: Prof. Dr. Franz Bracher
2. Gutachter: PD Dr. Dr. Christian Grimm

Mündliche Prüfung am 04.09.2018





## **Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Franz Bracher für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die stets hilfsbereite und wohlwollende Betreuung und Förderung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt ferner allen Mitgliedern der Prüfungskommission. Insbesondere danke ich Herrn PD Dr. Dr. Christian Grimm für die Übernahme des Koreferats und die allseits engagierte Unterstützung bei der biologischen Testung.

Hier danke ich außerdem Herrn Yu Kai Chao, Frau Dr. Elisabeth Butz und Herrn Rasmus Pröbstle für ihre Hilfsbereitschaft und Herrn Dr. Cheng-Chang Chen für die Bestätigung meiner Ergebnisse durch Patch-Clamp-Experimente.

Mein Dank gilt ferner Herrn Dr. Lars Allmendinger und der gesamten analytischen Abteilung für die Anfertigung von NMR-, Massen- und IR-Spektren.

Frau Martina Stadler danke ich für die Durchführung der Agar-Diffusions- und MTT-Tests.

Allen Studenten, die durch praktische Laborarbeit unter meiner Betreuung an dieser Arbeit mitgewirkt haben, danke ich sehr herzlich, insbesondere meinen fleißigen Hiwis Sebastian Dengler, Ramona Schütz, Ivica Zamarija und Adrian Jauch sowie meinen Bacheloranden Tanja Schleibinger und Markus Holzner.

Allen Kollegen des Arbeitskreises danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre und kollegiale Unterstützung. Insbesondere meinem Laborkollegen Herrn Dr. Nghia Ong möchte ich für seine äußerst hilfsbereite Art und regelmäßige Beratung danken. Außerdem hielt mir mein Laborkollege Florian Lirk jederzeit Computerprobleme fern. Beiden danke ich sehr herzlich für die schöne gemeinsame Zeit im Labor. Frau Alexandra Kamlah danke ich für die gute Freundschaft und ein offenes Ohr.

Ganz besonders möchte ich noch der Kaffeerrunde des 2. Stocks (Dr. Christoph Müller, Dr. Lars Allmendinger, Dr. Loisl Plodek, Dr. Christian Aigner, Dr. Benedikt Melzer, Nicho Bartl, Florian Vetter, Martin Untergehrer) für die vielen lustigen gemeinsamen Stunden danken sowie dafür, dass sie mich immer wieder auf den Boden zurückholen konnten. Außerdem danke ich Herrn Dr. Christoph Müller und Herrn Dr. Lars Allmendinger für die stete Sorge um meinen Fitnesszustand.

Mein Dank gilt meinen Freunden, welche trotz der oft wenigen Zeit immer zu mir halten.

Meiner Familie, insbesondere meiner Mutter Renate sowie meinen beiden Schwestern Lisa und Simone möchte ich für den starken Rückhalt und die Unterstützung danken.

Meinem Freund Daniel, der immer beruhigend auf mich einwirkt und mich unterstützt, danke ich ganz besonders, auch für die Korrektur dieser Arbeit.

**Danke.**



*Für meine Mutter Renate*



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	DER TRPML1-KANAL .....	4
1.2	DER TRPML2-KANAL .....	6
1.3	DER TRPML3-KANAL .....	7
1.4	BIOPHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN UND REGULATION DER TRPML-KANÄLE .....	9
<b>2</b>	<b>Themenstellung und Syntheseplanung .....</b>	<b>13</b>
2.1	THEMENSTELLUNG .....	13
2.1.1	SN-2 .....	13
2.1.2	SF-11 .....	15
2.1.3	SF-51 und ML-SA1 .....	16
2.2	SYNTHESEPLANUNG .....	18
2.2.1	SN-2 Analoga .....	18
2.2.2	SF-11 Analoga .....	21
2.2.3	ML-SA1 Analoga .....	22
<b>3</b>	<b>Synthesen .....</b>	<b>25</b>
3.1	SN-2 UND SN-2 ANALOGA .....	25
3.1.1	Synthese der Leitstruktur SN-2 .....	26
3.1.2	Variationen am Mesitylrest .....	27
3.1.3	Variationen im Norbornan-Ring .....	31
3.1.4	Aromatisierung des Isoxazolins zum Isoxazol .....	39
3.1.5	Variation des Heterocyclus .....	50
3.1.5.1	<i>Isoxazolidin</i> .....	50
3.1.5.2	<i>Inverses Isoxazol</i> .....	52
3.1.5.3	<i>Isothiazol</i> .....	53
3.1.5.4	<i>Triazol / Triazolin</i> .....	54
3.1.5.5	<i>Pyrazol / Pyrazolin</i> .....	56
3.2	SF-11 UND SF-11 ANALOGA .....	62
3.2.1	Synthese der Leitstruktur SF-11 .....	62
3.2.2	Variation des Chlorphenyl-Substituenten .....	67
3.2.3	Variation des Arylsulfonylsubstituenten .....	69

3.3	SF-51 / ML-SA1 UND DEREN ANALOGA .....	71
3.3.1	Synthese der Leitstrukturen SF-51 und ML-SA1 .....	71
3.3.2	Variationen im „Norden“ .....	73
3.3.3	Variationen im „Süden“ .....	78
3.3.4	Verlängerung des Spacers .....	97
<b>4</b>	<b>Biologische Testung.....</b>	<b>99</b>
4.1	AGAR-DIFFUSIONSTEST .....	99
4.2	MTT-TEST .....	102
4.3	CALCIUM IMAGING .....	106
4.3.1	Testergebnisse .....	109
4.3.2	Struktur-Aktivitäts-Beziehungen.....	115
4.3.2.1	<i>Variationen an SN-2</i> .....	115
4.3.2.2	<i>Variationen an SF-11</i> .....	116
4.3.2.3	<i>Variationen an ML-SA1</i> .....	117
4.4	DISKUSSION DER AKTIVITÄTSPROFILE VON TRPML-AGONISTEN.....	120
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>123</b>
<b>6</b>	<b>Experimenteller Teil.....</b>	<b>137</b>
6.1	ALLGEMEINE ANGABEN ZU GERÄTEN UND ARBEITSTECHNIKEN .....	137
6.2	ALLGEMEINE SYNTHESVORSCHRIFTEN .....	140
6.3	BESCHREIBUNG DER SUBSTANZEN .....	143
6.3.1	SN-2 und SN-2 Analoga .....	143
6.3.2	SF-11 und SF-11 Analoga .....	201
6.3.3	ML-SA1 und ML-SA1 Analoga .....	234
6.4	TESTMETHODEN DER BIOLOGISCHEN PRÜFUNG .....	290
6.4.1	Calcium Imaging .....	290
6.4.2	MTT-Test.....	292
6.4.3	Agar-Diffusionstest .....	293

<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>295</b>
7.1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	295
7.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	299
7.3	TABELLENVERZEICHNIS .....	303
7.4	LITERATURVERZEICHNIS .....	304





# 1 Einleitung

Die Familie der TRP-Kanäle (transient receptor potential channels) stellt eine große Klasse von Kationenkanälen mit einer Vielzahl an unterschiedlichen physiologischen Funktionen dar. Erstmals beschrieben wurden sie 1969 von Cosens und Manning, die das Verhalten von *Drosophila*-Fliegen unter heller Beleuchtung studierten<sup>[1]</sup>. Durch Aktivierung eines Ionenkanals unter Lichteinfluss tritt im Auge der Fliegen ein  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom auf, der zur Depolarisation und Adaption an die Beleuchtungssituation führt. *Drosophila* mit einer Mutation im TRP-Gen sind nicht in der Lage, ein stabiles Membranpotential zu erzielen. Cosens und Manning beschrieben ein transientes Rezeptorpotential und nannten die neue Klasse von Ionenkanälen TRP (transient receptor potential)-Kanäle<sup>[2]</sup>. In Säugetierzellen konnte der TRPC1-Kanal 1995 entdeckt und erstmals kloniert werden<sup>[3]</sup>.

Auf Basis von Sequenzhomologien sind heute sieben Unterfamilien der TRP-Kanalfamilie bekannt. Säugetiere exprimieren 28 verschiedene TRP-Subtypen aus 6 Unterfamilien, namentlich TRPC (classic/ canonical), TRPM (melastatin), TRPV (vanilloid), TRPA (ankyrin), TRPP (polycystic) und TRPML (mucolipin). Die siebte verwandte TRP-Unterfamilie TRPN

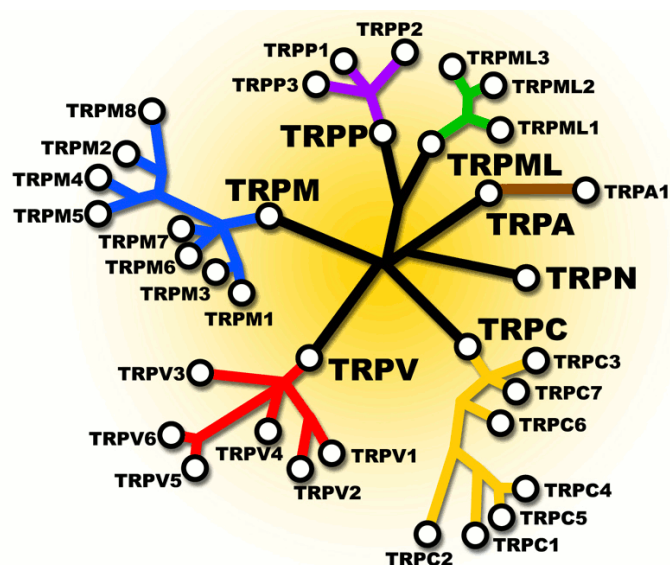


Abbildung 1: Übersicht über die TRP-Kanal Familie<sup>[5]</sup>.

(NOMPC) tritt in Säugetieren nicht auf. Genomsequenzanalysen legen nahe, dass mit den 28 heute bekannten Vertretern die TRP-Familie der Säugetiere komplett ist<sup>[4]</sup>. Abbildung 1 stellt die TRP-Superfamilie und Verwandtschaftsverhältnisse dar<sup>[5]</sup>.

Alle Vertreter der TRP-Kanal Familie sind  $\text{Ca}^{2+}$  permeable Kationenkanäle. Jeder Kanal besitzt sechs Transmembrandomänen mit cytoplasmatischen C- und N-Termini und einer großen extracytosolischen Schleife. Die Pore wird zwischen dem fünften und dem sechsten Transmembransegment gebildet (Abbildung 2).

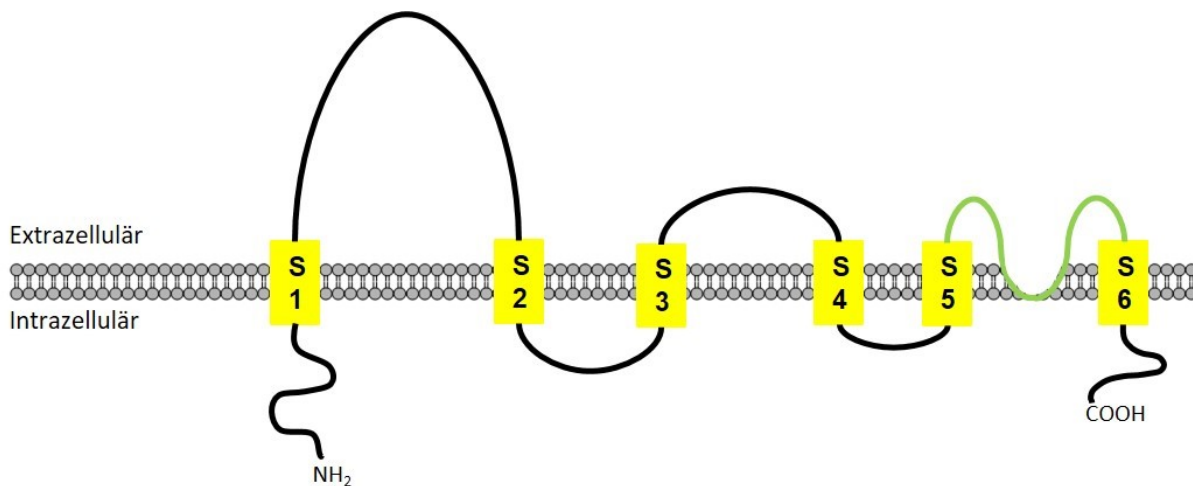


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Aufbaus eines TRP-Kanals. Dargestellt sind die sechs Transmembrandomänen S1-S6 in gelb sowie die Porenregion zwischen S5 und S6 in grün.

TRP-Kanäle bilden eine tetramere Quartärstruktur aus, bei der jede Untereinheit an der Ausbildung der Ionenkanal-Pore beteiligt ist. Die Transmembrandomänen 5 und 6 sowie der proximale C-Terminus (= TRP-Domäne) sind zwischen den TRP-Kanal Familien hoch konserviert. Regionen in der TRP-Domäne sind verantwortlich für die Bindung von Phosphatidylinositolbisphosphat ( $\text{PIP}_2$ ) und die damit einhergehende Aktivierung bzw. Inaktivierung der Kanäle<sup>[4, 6-8]</sup>. Innerhalb einer TRP-Kanal-Familie können sich die Tetramere auch aus unterschiedlichen Einheiten zusammensetzen und Heteromere bilden, wobei sich die verschiedenen Heteromere je nach Zusammensetzung in ihrer  $\text{Ca}^{2+}$ -Selektivität und Kinetik unterscheiden<sup>[8]</sup>. Gesteuert werden TRP-Kanäle durch allosterische Interaktionen der Untereinheiten untereinander, wobei die Lage und Struktur dieser Interaktion bisher weitgehend unbekannt ist<sup>[4]</sup>.

TRP-Kanäle zeigen Spannungsabhängigkeit, welche durch Temperatur (TRPV1, TRPV3, TRPM8, TRPA1) und Ligandenbindung (TRPV1, TRPV3, TRPM4, TRPM8) beeinflusst wird. Nur bei geeigneter Temperatur und Ligandenbindung liegt die zur Aktivierung benötigte Spannung im physiologischen Bereich<sup>[9]</sup>.

Gemeinsam haben die TRP-Unterfamilien nur die allgemeine Sequenzhomologie, Grundzüge des Aufbaus und die Kationenselektivität. Die Aktivierung erfolgt über polymodale Aktivierungsmechanismen<sup>[4]</sup>:

- 1) Rezeptor-Aktivierung: G-Protein gekoppelte Rezeptoren und Rezeptortyrosinkinasen aktivieren Phospholipase C und modulieren die TRP-Aktivität über Hydrolyse von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat ( $\text{PI}(4,5)\text{P}_2$ ) und Produktion von Inositol-1,4,5-triphosphat ( $\text{IP}_3$ )
- 2) Liganden-Aktivierung: durch exogene und endogene Liganden, z.B. Capsaicin für TRPV1

- 3) Direkte Aktivierung: durch äußere Einflüsse wie die Umgebungstemperatur (z.B. TRPV1-TRPV3, TRPM8) oder mechanische Reize

TRP-Kanäle, welche in ihrer exprimierten Umgebung konstitutiv geöffnet sind, können außerdem über posttranslationale Modifikation (wie Phosphorylierung) modifiziert werden. Für die Proteinkinasen PKA, PKC und PKG wurde gezeigt, dass diese die Aktivität von TRP-Kanälen regulieren<sup>[4]</sup>.

Funktionell führen TRP-Kanäle immer zu einem Ionenfluss (hauptsächlich  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{Na}^+$ ) entlang eines elektrochemischen Gradienten. Dies führt zur Erhöhung der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{Na}^+$  Konzentration ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$  und  $[\text{Na}^+]_i$ ) und zur Depolarisation der Zelle<sup>[4]</sup>.  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom in die Zelle ist *per se* ein zelluläres Signalling: Durch die erhöhte  $\text{Ca}^{2+}$  Konzentration führen Effektorproteine zu einer Reihe zellulärer Events wie Transkriptionsregulation, Migration und Proliferation<sup>[4]</sup>. Einige TRP-Kanäle sind (mit)verantwortlich für SOCE (store-operated  $\text{Ca}^{2+}$  entry): Wenn die intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Speicher (vor allem das Endoplasmatische Reticulum) geleert werden, führt dies zu einem Einstrom von extrazellulärem  $\text{Ca}^{2+}$ . Die Mechanismen sind noch ungeklärt, der SOCE lässt sich aber über Ausschalten einiger TRP-Kanäle unterbinden. Dies konnte z.B. durch Knockout für alle Subtypen von TRPC und einige Subtypen von TRPV und TRPM gezeigt werden<sup>[4, 10]</sup>.

Obwohl anfangs angenommen wurde, dass TRP-Kanäle hauptsächlich an der Zelloberfläche agieren, wurde mittlerweile gezeigt, dass einige TRP-Kanäle, zumindest teilweise, auch in intrazellulären Vesikeln lokalisiert sind und dort intrazelluläre Transportvorgänge wie den Transport an die Plasmamembran oder für den Abbau von Makromolekülen den Transport zu Lysosomen steuern. Außerdem werden sie in Recyclingpools nahe der Plasmamembran gelagert, um dann bei Bedarf durch Transport an die Zelloberfläche aktiviert zu werden<sup>[7]</sup>. Abbildung 3 zeigt eine

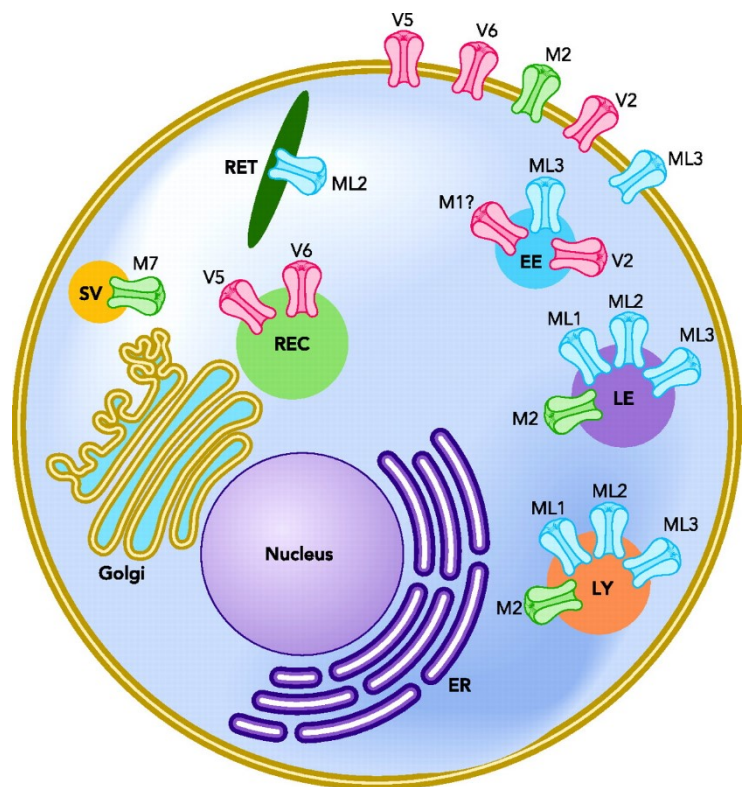


Abbildung 3: Übersicht über die intrazelluläre Verteilung von TRP-Kanälen. EE = frühe Endosomen, LE = späte Endosomen, LY = Lysosomen, REC/RET = Recyclingendosomen<sup>[7]</sup>.

Übersicht der intrazellulären Lokalisation von TRP-Kanälen. TRPML-Kanäle befinden sich vorrangig in intrazellulären frühen und späten Endosomen und Lysosomen und kaum an der Plasmamembran<sup>[11]</sup>.

Säugetiere exprimieren je drei verschiedene Formen von TRPML-Ionenkanälen (TRPML1, TRPML2 und TRPML3), welche nachfolgend näher beschrieben werden. Zebrafische haben fünf TRPML-verwandte Gene, wohingegen *Saccharomyces cerevisiae* (Bäckerhefe), *Dictostelium* (Schleimpilze), *Caenorhabditis elegans* (Fadenwürmer) und *Drosophila* (Taufliegen) jeweils nur ein TRPML-verwandtes Gen besitzen<sup>[12-17]</sup>.

## 1.1 Der TRPML1-Kanal

Der erste entdeckte TRPML-Ionenkanal war TRPML1. Für diesen kodiert das Mcoln1-Gen. Dieses Gen besteht aus 14 kb, enthält 14 Exons sowie 2 kb Introns. TRPML1 ist ein 580 Aminosäuren (65 kDa) großes Protein. Der TRPML1-Kanal ist ubiquitär in allen Zellen vorhanden. Obwohl über 16 Mutationen des Gens bekannt sind, machen zwei Mutationen 95 % aller mit einem Defekt dieses Ionenkanals assoziierten Krankheitsfälle aus. Eine starke Häufung ist in der ethnischen Gruppe der aschkenasischen Juden anzutreffen, unter denen die heterozygote Trägerwahrscheinlichkeit bei ca. 1:100 liegt. In anderen ethnischen Gruppen sind Mutationen des Mcoln1-Gens seltener anzutreffen, dennoch sind sie weltweit verbreitet<sup>[11, 18]</sup>.

Mutationen des Mcoln1-Gens sind verantwortlich für die lysosomale Speicherkrankheit Mucopolidose Typ IV (MLIV), welche erstmals 1974 von Berman *et al.* beschrieben wurde<sup>[19]</sup>. Mucopolidose Typ IV wird rezessiv vererbt. Diese neurodegenerative Erkrankung zeichnet sich symptomatisch durch psychomotorische Retardierung und Sehbehinderung durch diverse ophthalmologische Anomalien wie Hornhauttrübung, Retinaabbau und Strabismus (Schielen) aus. Außerdem kann es zur Corpus-callosum-Agenesie (Fehlen des Hirnbalkens), Achlorhydrie (Fehlen der Salzsäuresekretion im Magen), erhöhtem Gastrin-Spiegel im Blutserum und Anämie durch Eisen- und Transferrin-Defizite kommen. Die Krankheit manifestiert sich gewöhnlich im ersten Lebensjahr, schreitet dann aber langsam voran, sodass bei vielen Patienten über einen Zeitraum von 20-30 Jahren kaum Verschlimmerung festzustellen ist. Die meisten Patienten können weder sprechen noch gehen. Die Lebenserwartung ist nicht weiter erforscht. Einige Patienten sterben früh, die Todesursache wurde jedoch in der Statistik nicht erfasst. Mucopolidose Typ IV bedingt keine Gesichts- bzw. Skelettdeformationen oder Organmegalien<sup>[11, 18, 20]</sup>.

In den Zellen aller Patienten treten atypisch gesteigerte lysosomale Speichervorgänge auf. Dies ist stets durch Anomalien des Endozytose-Prozesses und einem damit einhergehenden

verminderten endozytotischen Abtransport bedingt. Die Fusionen später Endosomen mit Lysosomen wird blockiert oder stark verlangsamt. Der pH-Wert der Vakuolen bleibt bei  $\text{pH} > 5.0$ .

Aufgrund von zwei di-Leucin-Motiven (= lysosomale Targetingsequenz, LTS) am N- und C-terminalen Ende werden TRPML1-Ionenkanäle nicht in die Plasmamembran der Zellen sondern (nahezu) ausschließlich in späte Endosomen und Lysosomen eingebaut. Abbildung 4 zeigt schematisch den Aufbau des TRPML1-Kanals mit den zwei lysosomalen targeting Sequenzen, dem luminalen Linker zwischen Transmembrandomäne 1 und 2 sowie bekannte Mutationen. Einige missense-Mutationen führen zur vollkommen fehlenden Expression des Kanals oder zur Fehlleitung des Ionenkanals, welcher dann vorrangig

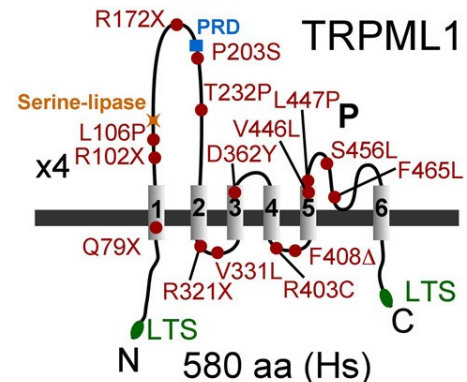


Abbildung 4: Schematische Darstellung des TRPML1-Ionenkanals. Dargestellt sind in rot die bekannten Mucopolidose Typ IV verursachenden Mutationen. In grün sind am N- und C-terminalen Ende die beiden lysosomalen targeting Sequenzen (LTS) eingezeichnet<sup>[17]</sup>.

im Endoplasmatischen Retikulum eingebaut wird<sup>[11-12, 18, 21-22]</sup>. Eine mildere Ausprägung der MLIV tritt bei Mutationen im großen luminalen Linker zwischen den Transmembrandomänen 1 und 2 auf. Dieser Linker spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Kanals über den pH-Wert. Li *et al.* postulieren einen Mechanismus der pH-abhängigen Regulation des TRPML1-Kanals (vgl. Abbildung 5): Die luminal Pore ist reich an Asparaginsäure. Im neutralen pH-Bereich bei  $\text{pH} 7.4$  sind die Aspartat-Reste nahezu vollständig deprotoniert. Diese negative Ladung bindet stark  $\text{Ca}^{2+}$  Ionen und blockiert damit den  $\text{Ca}^{2+}$ -Strom durch die Pore. Bei niedrigen pH-Werten von ca. 4.5 in Lysosomen, welche dem Zahlenwert des  $\text{pK}_a$  von Aspartat (ca.  $\text{pK}_a 3.9$ ) nahe kommen, liegt ein Teil des Aspartats protoniert vor, wodurch die negative Ladung und damit der  $\text{Ca}^{2+}$ -Block der Pore reduziert wird<sup>[23]</sup>.

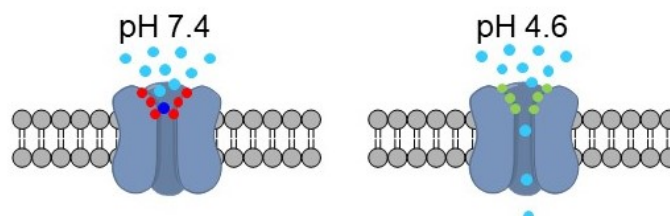


Abbildung 5: Schematische Darstellung des von Li *et al.*<sup>[23]</sup> postulierten Mechanismus der pH-abhängigen Regulation von TRPML1. Die Aspartatreste der luminalen Pore sind als rote (deprotoniert) bzw. grüne (nicht deprotoniert) Punkte eingezeichnet. Hellblaue Punkte repräsentieren freie  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen, dunkelblaue Punkte gebundene  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen.

Der Ausstrom von  $\text{Ca}^{2+}$  durch den TRPML1-Kanal spielt bei der Fusion von späten Endosomen und Lysosomen eine entscheidende Rolle. Niedrige  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationen verhindern bzw. verlangsamen stark diese Fusion<sup>[24]</sup>. Somit werden die Vakuolen in einem prä-

lysosomalen Stadium, in dem der innere pH-Wert deutlich höher ist, gehalten und akkumulieren. Makromoleküle werden darin weniger effizient abgebaut und Abbauprodukte werden oft nicht nach außen befördert<sup>[11, 18]</sup>. Der TRPML1-Ionenkanal wird pH-abhängig reguliert. Durch niedrige pH-Werte wird die Kanalfunktion wie oben beschrieben gesteigert. Dies spielt eine Rolle in der Regulation der endosomalen Ansäuerung<sup>[12, 18]</sup>. TRPML1 und TRPML2-Kanäle sind neben  $\text{Ca}^{2+}$  außerdem permeabel für  $\text{Fe}^{2+}$  Ionen. Dong *et al.* zeigten, dass bei MLIV Patienten ein cytosolischer Eisenmangel kombiniert mit Eisen-Überladung der Lysosomen auftritt. Dies deutet darauf hin, dass TRPML1 außerdem eine zentrale Rolle in der Regulation der Eisen-Homöostase spielt<sup>[25]</sup>. Laut Wang *et al.* kommt dem TRPML1-Ionenkanal außerdem eine entscheidende Rolle in der Nährstoffhomöostase zu. Bei Nährstoffmangel wird der TRPML1-Kanal innerhalb weniger Stunden hochreguliert und aktiviert. Somit kann durch gesteigerten lysosomalen Abbau von Makromolekülen die Nährstoffversorgung der Zelle aufrecht erhalten werden<sup>[26]</sup>.

Der Ionenkanal wurde in den letzten Jahren weiter erforscht und mittels elektrophysiologischer Untersuchungen charakterisiert. Außerdem wurden Knockout-Maus-Modelle geschaffen. Dennoch sind bisher keine effektiven Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Mucopolipidose Typ IV vorhanden. Anhand von niedermolekularen Aktivatoren konnte bereits gezeigt werden, dass die Funktion des mutierten Kanals wieder hergestellt werden kann. Dies ist jedoch nur möglich, wenn die Kanalfunktion durch Mutationen lediglich beeinträchtigt ist - also nicht mehr, wenn sie komplett verloren gegangen ist. Eine häufige Mutation führt durch Einfügen eines stop-Codons dazu, dass überhaupt kein Ionenkanal gebildet wird oder er so kurz ist, dass die Transmembransegmente fünf und sechs mit der dazwischen liegenden Porenregion komplett fehlen, was dem Protein die Kanalfunktion nimmt<sup>[27]</sup>.

Patienten mit Mutationen, welche den Ionenkanal tatsächlich exprimieren und in Lysosomen einbauen, wobei die Kanalfunktionen aber gestört sind, stellen potentielle Kandidaten für eine Therapie mit niedermolekularen TRPML1-Aktivatoren dar.

## 1.2 Der TRPML2-Kanal

Anhand von Sequenzhomologien zu TRPML1 wurde mit TRPML2 ein weiterer Ionenkanal beschrieben. Die Eigenschaften des TRPML2-Kanals waren jedoch lange Zeit völlig unbekannt<sup>[4]</sup>. Bis heute liegen nur wenige Erkenntnisse zur physiologischen Funktion dieses Ionenkanals vor. Es wurde bisher keine Erkrankung in Zusammenhang mit einer Fehlfunktion des TRPML2-Ionenkanals beschrieben<sup>[28]</sup>. Jedoch gibt es Anhaltspunkte, dass TRPML2 mit dem TRPML1-Kanal interagiert und dessen Funktionsverlust teilweise in Lymphozyten kompensieren kann<sup>[29-31]</sup>.



TRPML2 und TRPML3 sind im Gegensatz zu TRPML1, welcher ubiquitär im Körper vorhanden ist, vorrangig in Lymphgewebe und Nierenzellen exprimiert. Die Expression wird jedoch teilweise durch TRPML1 reguliert<sup>[32]</sup>. Die murine Variante des TRPML2 trägt noch eine lysosomale Targetingsequenz am C-terminalen Ende und ist daher physiologisch hauptsächlich in intrazellulären Vesikeln, genauer in tubulären Recyclingendosomen, späten Endosomen und Lysosomen lokalisiert. Der humanen Variante des TRPML2-Ionenkanals fehlt diese lysosomale Targetingsequenz. TRPML2 kann in den genannten intrazellulären Vesikeln, aber auch in der Plasmamembran

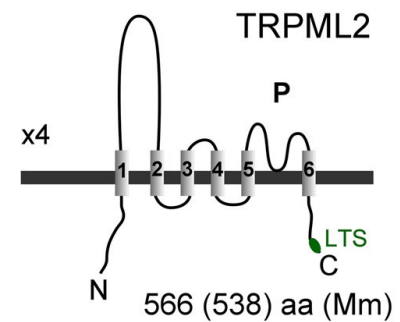


Abbildung 6: Schematische Darstellung des TRPML2-Ionenkanals. Die murine Variante des Ionenkanals trägt am C-terminalen Ende eine lysosomale Targetingsequenz (LTS), welche bei der humanen Variante des Ionenkanals nicht auftritt<sup>[17]</sup>.

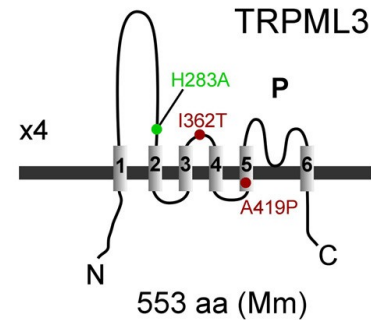
nachgewiesen werden<sup>[12, 29, 33]</sup>. Bei Einbau in der Plasmamembran in Anwesenheit von PI(4,5)P<sub>2</sub> bleibt TRPML2, im Gegensatz zu TRPML1, jedoch aktiv. Physiologisch aktiviert wird TRPML2 durch PI(3,5)P<sub>2</sub>. Niedrige extrazytosolische pH-Werte inhibieren den TRPML2-Kanal. Er zeigt außerdem keine Abhängigkeit von der Ca<sup>2+</sup>-Konzentration<sup>[28]</sup>.

Eine Studie an einer Gliom-Zelllinie zeigte, dass TRPML2-Knockout die Lebensfähigkeit herabsetzt, den Zellzyklus verändert, die Proliferation reduziert und zu Apoptose führt. Hingegen führte eine hohe Expressionsrate von TRPML2 in Gliom-Zellen zur Verbesserung der Überlebensrate und vermehrtem Proliferationssignalling, was auf einen tumorfördernden Effekt hinweist<sup>[34]</sup>. Es liegen außerdem einige Studien vor, die einen engen Zusammenhang des TRPML2-Kanals mit der Entwicklung von Immunzellen und der Immunantwort nahelegen. So spielt TRPML2 eine wichtige Rolle in der Degranulation von Mastzellen und Ausschüttung von Cytokinen, Fusion von Vesikeln sowie Recycling und Trafficking verschiedener Immunzellen<sup>[29]</sup>.

### 1.3 Der TRPML3-Kanal

Der TRPML3-Ionenkanal ist wie TRPML1 und TRPML2 auch ein nach innen gerichteter, nicht selektiver Kationenkanal. Er wird wie der TRPML2-Kanal vorrangig in Lymphgewebe und Nierenzellen exprimiert. Der Kanal ist jedoch auch in Stereocilia der Haarzellen exprimiert und seine Funktion ist eng mit dem Gehörsinn verbunden<sup>[35]</sup>. Außerdem konnte er in olfaktorischen und vomeronasalen Neuronen sowie Zellen der Lunge, Niere, Schilddrüse und Melanozyten nachgewiesen werden<sup>[29]</sup>. Da der TRPML3-Kanal keine lysosomale Targetingsequenz trägt, ist er in vielen zellulären Kompartimenten anzutreffen wie z.B. frühen und späten Endosomen, dem endoplasmatischen Retikulum, Autophagosomen und auch der Plasmamembran<sup>[12, 22, 33]</sup>.

TRPML3 kann mit den anderen TRPML-Subtypen TRPML1 und TRPML2 Heterotetramere bilden. Deren subzelluläre Lokalisation ist dann von TRPML1 und TRPML2 bestimmt, sodass sich diese Heterotetramere vorrangig in späten Endosomen und Lysosomen finden<sup>[12, 33]</sup>.



TRPML3 ist für die bei Mäusen auftretende Varitint-Waddler Mutation verantwortlich. Mäuse mit der Varitint-Waddler Mutation leiden unter früh einsetzendem Hörverlust, Gleichgewichtsstörungen, Pigmentierungsstörungen sowie perinataler Sterblichkeit. Bei Menschen ist keine entsprechende Erkrankung in Zusammenhang mit einer Fehlfunktion von TRPML3 bekannt.

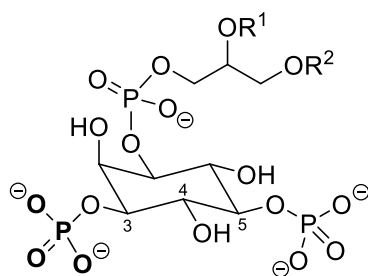
Abbildung 7: Schematische Darstellung des TRPML3-Ionenkanals. Dargestellt sind die bekannten Mutationen A419P, I362T und H283A. Der TRPML3 Ionenkanal trägt keine lysosomale Targetingsequenz (LTS)<sup>[17]</sup>.

Durch positionelle Klonierung konnten die kodierenden Gene Mcoln2 (für den TRPML2-Kanal) und Mcoln3 (für den TRPML3-Kanal) identifiziert werden. Eine A419P-Mutation im 5. Transmembransegment des Mcoln3 ist Ursache der Varitint-Waddler-Mutation<sup>[35]</sup>. Diese gain-of-function-Mutationen in Varitint-Waddler-Mäusen führen zu dauerhaftem  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom. Hierdurch kommt es zu toxischen  $\text{Ca}^{2+}$ -Spiegeln, die Zelltod und damit einhergehenden Verlust des Gehörsinns und Untergang der Haarzellen verursachen<sup>[36-37]</sup>. Eine homozygote A419P-Mutation ist in der Regel bereits im Embryostadium tödlich<sup>[28]</sup>. Teilweise tritt zusätzlich eine I362T-Mutation auf<sup>[17]</sup>. Die I362T-Mutation alleine führt zur Expression eines inaktiven Ionenkanals. In Kombination mit der A419P-Mutation kann sie die letalen Effekte der A419P-Mutation teilweise kompensieren indem weniger aktiver Ionenkanal an der Zelloberfläche auftritt<sup>[28]</sup>. Die dritte bekannte Mutation H283A führt zu einem konstitutiv geöffneten Kanal, der auf Änderung der Natrium- und Protonenkonzentration nicht anspricht<sup>[37]</sup>. Abbildung 7 zeigt den schematischen Aufbau des TRPML3-Ionenkanals mit den bekannten Mutationen.

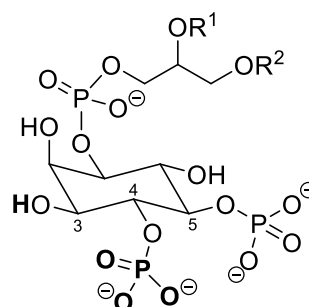
Der TRPML3-Kanal spielt eine Rolle bei der Regulation der endosomalen  $\text{Ca}^{2+}$ -Homöostase, luminaler Ansäuerung und Fusion von endosomalen Vesikeln. TRPML3 wird durch den extracytosolischen (luminalen) pH-Wert reguliert. Dabei wird ein Motiv aus drei Histidinen (H252, H273, H283) in der langen extracytosolischen Schleife zwischen Transmembransegment 1 und 2 protoniert<sup>[37]</sup>. Mutationen des H283 führen jeweils zum Nichtansprechen des Kanals auf die Protonenkonzentration. Die H283A-Mutation führt dabei zum selben Phänotyp wie die A419P-Mutation (Varitint-Waddler) und hält den Kanal in einer dauerhaft geöffneten Konformation. Die H283R-Mutation inaktiviert den Ionenkanal dauerhaft<sup>[37]</sup>.



Alle TRPML-Kanäle werden von Phosphatidylinositol-3,5-bisphosphat ( $\text{PI}(3,5)\text{P}_2$ ) als physiologischem Liganden aktiviert.  $\text{PI}(3,5)\text{P}_2$  ist Hauptbestandteil der Membran von Endolysosomen. TRPML1 wird außerdem von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat ( $\text{PI}(4,5)\text{P}_2$ ) inhibiert, dem in der Plasmamembran hauptsächlich vorkommenden  $\text{PIP}_2$ . Falls somit TRPML1 trotz lysosomaler Targetingsequenz in die Plasmamembran eingebaut wird, ist es dort aufgrund der Inhibition durch  $\text{PI}(4,5)\text{P}_2$  nicht aktiv<sup>[12]</sup>. Diese Inhibition durch  $\text{PI}(4,5)\text{P}_2$  tritt nicht bei TRPML2 und TRPML3 auf, welche auch physiologisch in Plasmamembranen vorkommen<sup>[12]</sup>.



**PI(3,5)P<sub>2</sub>**



**PI(4,5)P<sub>2</sub>**

$$R^1 / R^2 = \text{Fettsäuren}$$

---

9

von der Plasmamembran werden frühe Endosomen gebildet, welche je nach aufgenommenen Komponenten zu Recyclingendosomen oder späten Endosomen mutieren. Lysosomen sind membranumschlossene Vesikel mit saurem pH-Wert (ca. pH 4.5) und einer Reihe hydrolytischer Enzyme. Für die Fusion von Membranen, insbesondere Endosomen und Lysosomen sowie für die Fission ist der  $\text{Ca}^{2+}$ -Ausstrom durch TRPML-Kanäle zusammen mit dem Phosphatidylinositol-Signalling von entscheidender Bedeutung. Studien konnten zeigen, dass das in Endosomen und Lysosomen vorkommende  $\text{PI}(3,5)\text{P}_2$  spezifisch an endolysosomale TRPML-Ionenkanäle bindet und diese aktiviert. Ein Mangel sowohl an  $\text{PI}(3,5)\text{P}_2$  als auch an TRPML1 führen beide zum Auftreten vergrößerter Vakuolen durch verminderte Fusion mit Lysosomen, welche den Abbau des Transportgutes fördert<sup>[13]</sup>. Lysosomale Exozytose spielt außerdem eine Rolle in Tumorprogression und Chemoresistenz<sup>[39]</sup>. Tabelle 1 gibt einen Überblick über Vorkommen und Funktion der unterschiedlichen TRPML-Subtypen.

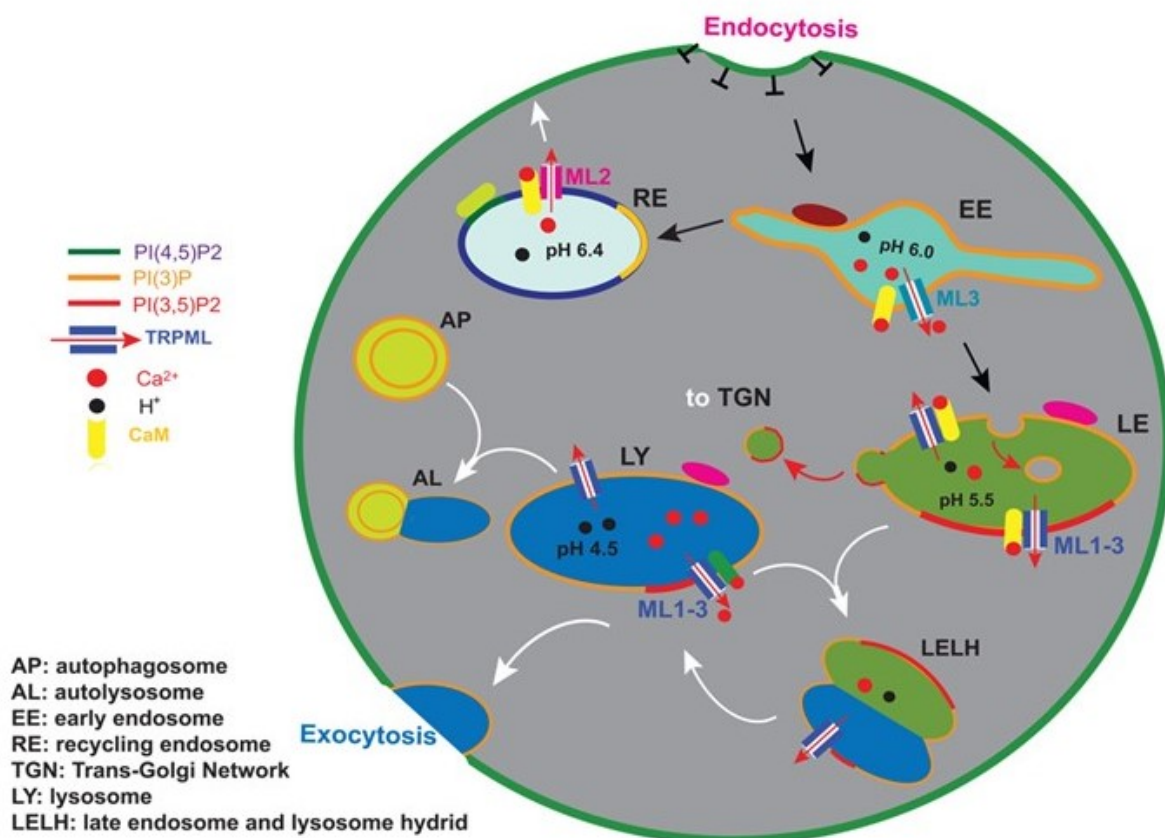
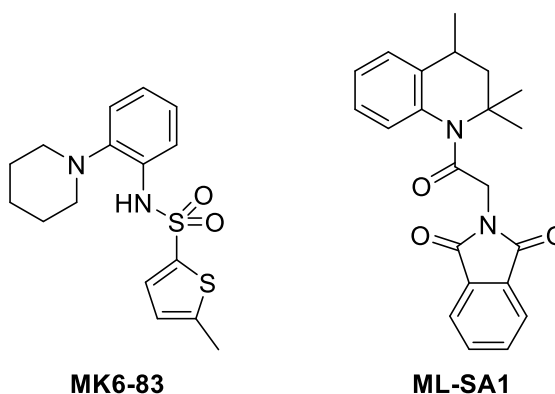


Abbildung 8: Schematische Darstellung der TRPML-Kanäle im endolysosomalen System. Frühe Endosomen reifen je nach aufgenommener Fracht zu Recyclingendosomen bzw. späten Endosomen (schwarze Pfeile). Späte Endosomen fusionieren mit Lysosomen (weiße Pfeile) oder spalten durch Fission Teile an das Transgolgi-Netzwerk ab (rote Pfeile). Die Verteilung der verschiedenen Phosphatidylinositole (PIPs) in der Plasmamembran und Membranen der Vesikel sind anhand der Farbe der jeweiligen Membran gekennzeichnet<sup>[38]</sup>.

Erste niedermolekulare Aktivatoren der TRPML-Ionenkanäle wurden in einem groß angelegten Screening von über 200 000 Substanzen am Scripps Research Institute (Jupiter, Florida, USA) identifiziert<sup>[40]</sup>. Einige dieser Hits wurden anschließend von verschiedenen Arbeitsgruppen bereits weiter optimiert und so die TRPML-Aktivatoren MK6-83 und ML-SA1 entwickelt<sup>[27, 41]</sup>.

Diese Verbindungen sind zwar in der Lage TRPML-Ionenkanäle effektiv zu öffnen, bisher sind jedoch keine selektiven Aktivatoren der unterschiedlichen TRPML-Subtypen bekannt<sup>[27]</sup>. Bekannte Kationenkanal Blocker wie z.B. Amilorid oder  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal Blocker wie z.B. Nifedipin inhibieren nicht die TRPML-Ionenkanäle<sup>[12]</sup>.



Gegen Ende der in dieser Dissertation vorgestellten experimentellen Arbeiten wurden erste kryo-elektronenmikroskopische Aufnahmen der TRPML1- und TRPML3-Ionenkanäle veröffentlicht<sup>[42-45]</sup>. Anhand dieser Strukturen lassen sich zukünftig wohl auch computerbasierte Vorhersagen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und Berechnungen der Bindungsstellen von Aktivatoren durchführen.

Tabelle 1: Übersicht über die oben beschriebenen Eigenschaften der unterschiedlichen TRPML-Kanal Subtypen.

	TRPML1	TRPML2	TRPML3
Synonyme	Mucolipin1, MCOLN1	Mucolipin2, MCOLN2	Mucolipin3, MCOLN3
Länge	580 Aminosäuren	566 Aminosäuren	553 Aminosäuren
Gewebe	Ubiquitär	Thymus, Leber, Niere, Milz, Lunge, Trachea, Colon, Testis, Schilddrüse, Lymphozyten	Innenohr (Cochlea und Vestibularorgan), Thymus, Niere, Lunge, Leber, Augen, Milz, Trachea, Riechkolben, Melanozyten, Neuronen
Intrazelluläre Lokalisation	Späte Endosomen Lysosomen	Recyclingendosomen späte Endosomen Lysosomen Plasmamembran (in vitro)	frühe Endosomen späte Endosomen Lysosomen Plasmamembran (in vitro)
Ionenstrom	einwärtsgerichtet	einwärtsgerichtet	einwärtsgerichtet
Aktivierung physiologisch	Spannung niedriger pH PI(3,5)P <sub>2</sub>	Spannung PI(3,5)P <sub>2</sub>	Spannung PI(3,5)P <sub>2</sub>
Inhibition physiologisch	PI(4,5)P <sub>2</sub>	nicht bekannt	niedriger pH Extrazelluläre hohe [Na <sup>+</sup> ]
Erkrankungen	Mucopolidose Typ IV	nicht bekannt	Variint-Waddler Mutation bei Mäusen
Funktion	Sortierung / Transport im späten Endozytose-Pathway Lysosomale Exozytose Lysosomale Lipid- und Cholesterol-Speicherung und Regulation Endolysosomale pH-Regulation Eisenhomöostase	Endolysosomale pH-Regulation Kationenhomöostase? Vesikelfusion und -transport Degranulation von Mastzellen, Recycling und Trafficking von Immunzellen	Endosomale pH Regulierung, Kationenhomöostase? Vesikelfusion und -transport

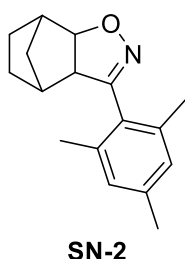
## 2 Themenstellung und Syntheseplanung

### 2.1 Themenstellung

Selektive Aktivatoren und Hemmstoffe spielen in der Charakterisierung und Aufklärung der physiologischen Funktion von Ionenkanälen eine entscheidende Rolle. Während für viele TRP-Kanäle stetig neue Liganden, Aktivatoren und Inhibitoren erforscht werden<sup>[4, 46]</sup>, sind für die Kanäle der TRPML-Familie bisher weder die physiologischen Funktionen noch selektive Aktivatoren oder Inhibitoren bekannt<sup>[4, 40]</sup>. Auf Grundlage eines groß angelegten Screenings von über 200 000 Substanzen am Scripps Research Institute (Jupiter, Florida, USA) wurden 53 Aktivatoren des TRPML3-Ionenkanals identifiziert, welche sich in neun chemische Verbindungsklassen und 20 singuläre Verbindungen einteilen lassen<sup>[40]</sup>. Aus diesen Screening-Hits wurden drei vielversprechende Leitstrukturen ausgewählt, auf deren Basis im Rahmen dieser Arbeit verbesserte, also idealerweise noch selektivere und noch aktivere Aktivatoren für TRPML-Ionenkanäle entwickelt werden sollten. Die ausgewählten Leitstrukturen werden nachfolgend ausführlich beschrieben.

#### 2.1.1 SN-2

Die erste Leitstruktur zur Entwicklung selektiver Aktivatoren war das Isoxazolinderivat **SN-2**.



Diese Verbindung stellt einen singulären Hit aus dem oben genannten Screening dar und wurde von Grimm *et al.*<sup>[40]</sup> bereits als selektiver Aktivator des TRPML3-Ionenkanals beschrieben (vgl. Abbildung 9). Untersucht

wurden jedoch nur die humanen Varianten TRPML1(NC) und TRPML3 sowie die murine Variante TRPML2. Erneute Calcium-Imaging-Experimente aller sechs humanen und murinen Ionenkanal-Subtypen zu Beginn dieser Arbeit zeigten jedoch, dass **SN-2** weit weniger selektiv

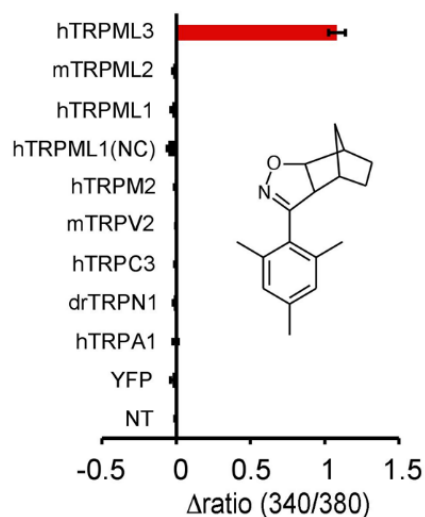


Abbildung 9: Publierte Calcium-Imaging Daten von Grimm *et al.*<sup>[40]</sup> für **SN-2**. Die Fehlerbalken stellen den SEM dar.

ist als ursprünglich angenommen. **SN-2** aktiviert sehr potent sowohl humane als auch murine TRPML3-Kanäle. Jedoch zeigt die Verbindung auch signifikante Aktivität am humanen TRPML2-Kanal sowie deutliche Aktivität am murinen TRPML1-Kanal (Abbildung 10). Für **SN-2** wurde zwar publiziert, dass es am humanen TRPML1-Kanal inaktiv ist (vgl. Abbildung 9)<sup>[40]</sup>, bei weiteren Versuchen im Rahmen dieser Arbeit stellte sich jedoch heraus, dass die verwendete Plasmid-DNA eine Punktmutation aufwies. In nachfolgenden Experimenten mit korrekter DNA trat dann auch deutliche Aktivität am humanen TRPML1-Kanal auf (Abbildung 10).

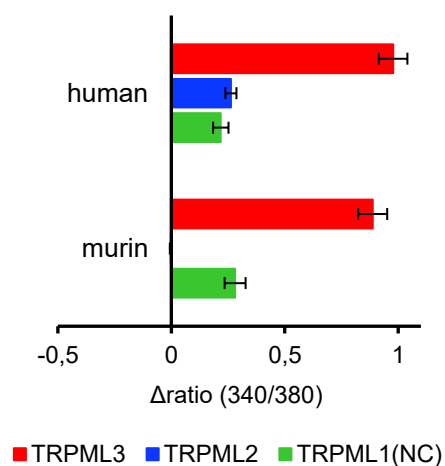


Abbildung 10: Im Rahmen dieser Arbeit gemessene Calcium-Imaging-Daten für **SN-2**. Die Fehlerbalken stellen den SEM dar.

Auf dieser Grundlage sollte die Struktur von **SN-2** systematisch variiert werden. Geplant waren insbesondere unterschiedliche Substitution des Aromaten (Mesityl-Rest), Variation des aliphatischen Norbornan-Ringsystems (bis hin zum Austausch gegen offenkettige aliphatische Reste) sowie Variation des 5-Ring-Heterocyclus (Aromatisierung zum Isoxazol, Austausch durch andere Heteroaromaten bzw. partiell hydrierte Analoga) mit dem Ziel, eine höhere Selektivität zu erreichen (Abbildung 11).

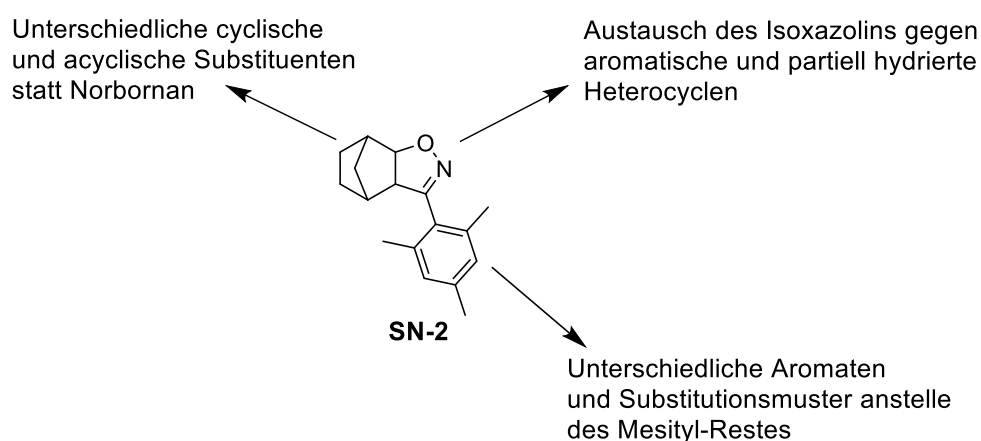


Abbildung 11: Geplante Variationen an **SN-2**.

### 2.1.2 SF-11

Eine weitere ausgewählte Leitstruktur war die Verbindung **SF-11**, welche von Grimm *et al.*<sup>[40]</sup> als attraktivster Vertreter einer Gruppe von *N*-sulfonylierten Pyrazol-5-ylisoxazolen publiziert wurde. Außerdem wurde als zweiter aktiver Vertreter dieser Substanzklasse die Verbindung mit der PubChem SID: 26731235 publiziert<sup>[40]</sup>, welche eine sehr ähnliche Struktur, nur ohne den Chlorsubstituenten, aufweist. Beide sind Aktivatoren des humanen TRPML3-Kanals. Für **SF-11** ist ein  $EC_{50}$  von 0.33  $\mu$ M beschrieben, für die PubChem SID: 26731235 ein  $EC_{50}$  von 0.83  $\mu$ M bei vergleichbarer maximaler Aktivität<sup>[40]</sup>. Beide Verbindungen aktivieren den TRPN1 Kanal kaum. Aufgrund des niedrigeren  $EC_{50}$ -Wertes wurde nur Verbindung **SF-11** von Grimm *et al.* auf Aktivität

an weiteren TRP-Kanal Subtypen getestet. **SF-11** aktiviert demnach weder den humanen TRPML1 noch den murinen TRPML2-Ionenkanal. Ausgeschlossen wurde außerdem eine Aktivität an anderen TRP-Kanal Familien. Aus den Familien der TRPM, TRPV, TRPC, TRPN, und TRPA-Kanäle wurde je ein Vertreter auf Aktivierbarkeit durch **SF-11** getestet. Wie Abbildung 12 zeigt, ist die Verbindung **SF-11** unter allen getesteten Ionenkanälen selektiv für hTRPML3<sup>[40]</sup>.

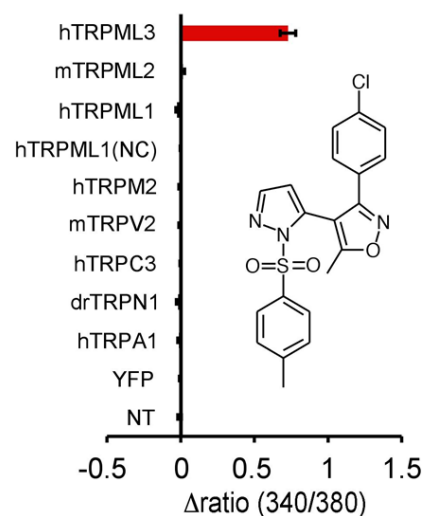
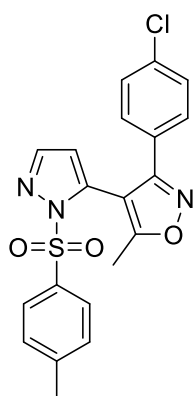
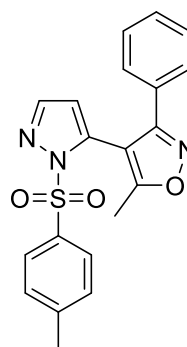


Abbildung 12: Publierte Calcium-Imaging Daten von Grimm *et al.*<sup>[40]</sup> für **SF-11**. Die Fehlerbalken stellen den SEM dar.



**SF-11**

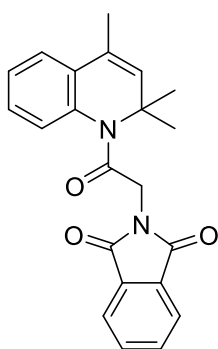
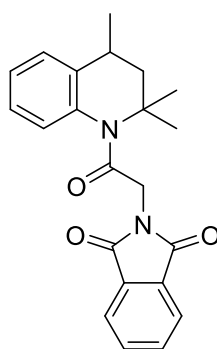
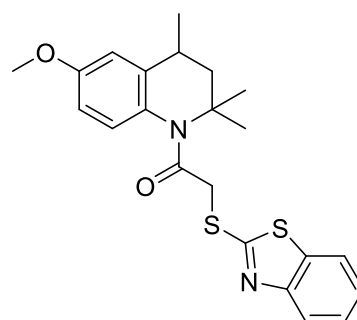


PubChem SID: 26731235

Verbindung **SF-11** sollte als Leitstruktur ebenfalls systematisch chemisch modifiziert werden, beginnend bei den Substituenten am Phenylrest an C-3 des Isoxazols und dem Phenylsulfonylrest. Ferner sollte das Substitutionsmuster des Pyrazols variiert werden.

### 2.1.3 SF-51 und ML-SA1

Als dritte Leitstruktur diene die Verbindung **SF-51** aus dem von Grimm *et al.*<sup>[40]</sup> publizierten Screening. Zu der hier beschriebenen chemischen Verbindungsklasse der *N*-acylierten partiell hydrierten Chinoline gehört außerdem die ebenfalls aktive Substanz mit der PubChem SID: 17412260<sup>[40]</sup>, welche eine zusätzliche Methoxygruppe an C-6 des Tetrahydrochinolins trägt und bei der der Phthalimid-Rest durch eine Benzothiazol-2-ylthio-Gruppe ersetzt ist. Diese Verbindung ist jedoch weniger aktiv als **SF-51**. Die maximale Aktivierung des TRPML-3 Kanals ist nur etwa halb so stark wie für **SF-51** beschrieben und der EC<sub>50</sub> Wert liegt mit 2.67 µM auch deutlich über dem für **SF-51** mit EC<sub>50</sub> = 1.47 µM<sup>[40]</sup>. Bereits 2012 wurde von Shen *et al.* das deutlich aktivere Dihydro-Analogon von **SF-51**, **ML-SA1** beschrieben<sup>[41]</sup>. **ML-SA1** aktiviert sehr potent alle drei humanen TRPML-Subtypen<sup>[41]</sup>.

**SF-51****ML-SA1**

PubChem SID: 17412260

Im Gegensatz zu der von Grimm *et al.*<sup>[40]</sup> postulierten Selektivität von **SF-51** für TRPML3 (vgl. Abbildung 13), beschreiben Shen *et al.* die Substanzen **SF-51** sowie **ML-SA1** als aktiv gegenüber allen drei humanen TRPML-Subtypen, insbesondere hTRPML1<sup>[41]</sup>. **SF-51** sowie **ML-SA1** aktivieren den humanen TRPML1- und TRPML3-Kanal sehr effektiv und vergleichbar stark. Der humane TRPML2-Kanal ist jedoch auch sensitiv für **SF-51** sowie **ML-SA1**<sup>[41]</sup>. Erste Messungen im Rahmen dieser Arbeit konnten die Ergebnisse von Shen *et al.* bestätigen und zeigen, dass **ML-SA1** deutlich potenter ist als sein dehydriertes Analogon **SF-51** (vgl. Abbildung 14).



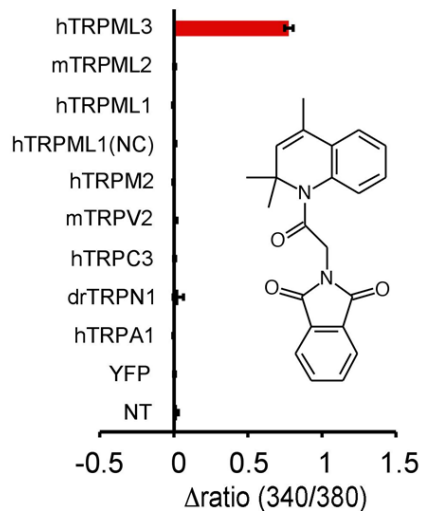


Abbildung 13: Publierte Calcium-Imaging Daten von Grimm *et al.*<sup>[40]</sup> für **SF-51**. Die Fehlerbalken stellen den SEM dar.

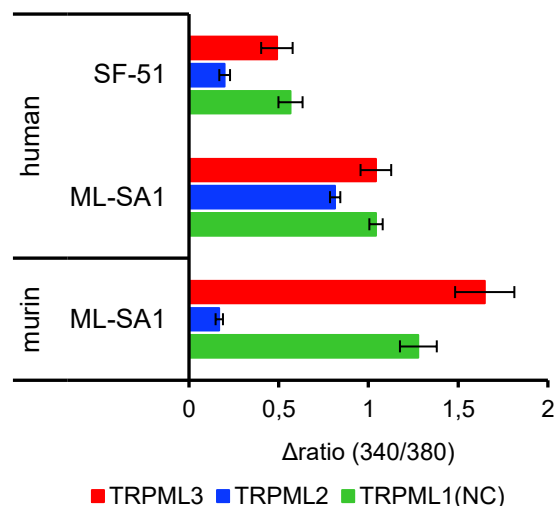
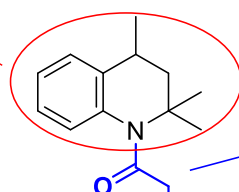


Abbildung 14: Im Rahmen dieser Arbeit gemessene Calcium-Imaging-Daten für **SF-51** und **ML-SA1**. Die Fehlerbalken stellen den SEM dar.

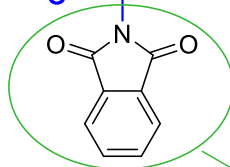
Die aktivste der drei oben beschriebenen Verbindungen, **ML-SA1**, wurde als Leitstruktur ausgewählt und sollte auf Basis dieser Ergebnisse variiert werden. Die Optimierung von **ML-SA1** sollte in drei Etappen erfolgen: Zuerst sollte eine systematische Variationen im „Norden“ des Moleküls, also am 2,2,4-Trimethyltetrahydrochinolin-Strukturelement erfolgen. Hierbei sollte das Tetrahydrochinolin durch verschiedene sekundäre Amine bzw. Anilinderivate ersetzt werden. In einer weiteren Reihe sollte im „Süden“ des Moleküls der Phthalimid-Rest variiert werden. Hier war der Einbau anderer Imide bzw. Amide vorgesehen. In der letzten Serie war geplant, die Länge des Acyl-Spacers systematisch zu variieren (Abbildung 15).

Im "Norden":

Austausch des Tetrahydrochinolins durch unterschiedliche cyclische und acyclische sekundäre Amin- und Anilinderivate



Systematische Verlängerung des Acyl-Spacers



**ML-SA1**

Im "Süden": Austausch des Phthalimids durch verschiedene Imide und Amide

Abbildung 15: Geplante Variationen an **ML-SA1**.

## 2.2 Syntheseplanung

### 2.2.1 SN-2 Analoga

Zuerst sollte der Screening-Hit **SN-2** nachsynthetisiert und erneut getestet werden, um auszuschließen, dass auf Basis eines falsch-positiven Hits unnötige Forschungsarbeit betrieben wird. Die Synthese von **SN-2** sollte in einer Huisgen-Cycloaddition von Mesitonitriloxid und Norbornen erfolgen. Dazu wird ausgehend von Mesitaldehyd durch Kondensation mit Hydroxylamin das Oxim dargestellt<sup>[47-48]</sup>, aus welchem durch formale Dehydrierung *in situ* das Nitriloxid generiert werden sollte<sup>[49]</sup>. Dieses geht mit Olefinen wie Norbornen 1,3-dipolare Cycloadditionen ein und liefert so das Isoxazolin **SN-2**<sup>[50]</sup> (Abbildung 16).

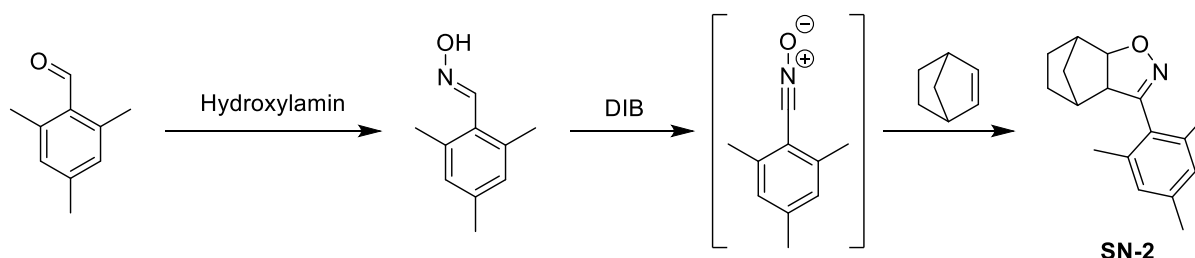
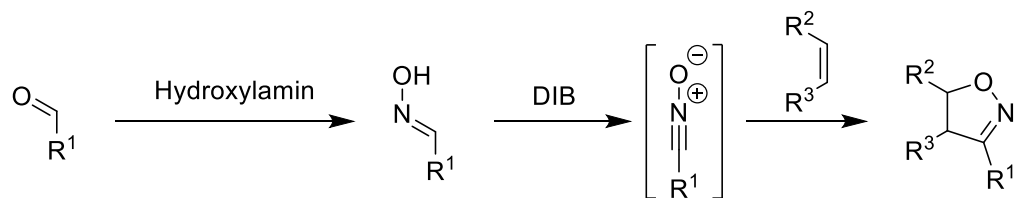


Abbildung 16: Geplante Synthese der Leitstruktur **SN-2**.

Nach demselben Syntheschema ist durch Einsatz variabel substituierter aromatischer Aldehyde ein Zugang zu diversen Variationen im „Süden“ der Leitstruktur **SN-2** möglich. Analog kann Mesitonitriloxid mit einer Vielzahl an unterschiedlichen Olefinen umgesetzt und so ein Zugang zu Variationen im Norbornan-Ringsystem eröffnet werden (Abbildung 17).



$R^1 =$  Alkylphenyl- / Halogenphenyl- / Nitrophenyl- / Dimethylaminophenyl- / Methoxyphenyl- / 3,5-Dichlorpyridin-4-yl- / Furanyl- / Thiophenyl-

$R^2 / R^3 =$  H / (Cyclo)Alkyl- / Heterocycloalkyl- / Phenyl- / Hydroxyalkyl-

Abbildung 17: Geplante Synthese von **SN-2** Analoga mit Variationen im Mesityl- und Norbornan-System.

Am Isoxazolinring von **SN-2** sollten die Oxidationsstufen zum aromatischen Isoxazol und dem komplett hydrierten Isoxazolidin variiert werden. Außerdem sah der Plan vor, die Positionen der Heteroatome zu tauschen sowie den Heterocyclus durch ein Isothiazol, ein Pyrazol oder ein Triazol zu ersetzen.

Die Synthese aromatischer Isoxazole sollte durch Oxidation der oben genannten Isoxazoline mittels  $\text{DMSO-I}_2\text{-H}_2\text{SO}_4$  bzw.  $\text{DMSO-I}_2$ <sup>[51]</sup>, Kaliumpermanganat<sup>[52]</sup>, Braunstein<sup>[53]</sup>, DDQ<sup>[54]</sup> oder *N*-Bromsuccinimid<sup>[55-56]</sup> möglich sein (Abbildung 18).



Abbildung 18: Geplante Synthese aromatischer **SN-2** Analoga.

Die Darstellung vollständig gesättigter Isoxazolidine sollte ebenfalls in einer Huisgen-Cycloaddition stattfinden. Hierzu war geplant, Mesitaldehyd mit *N*-Methylhydroxylamin zu einem Nitron umzusetzen<sup>[57]</sup>, welches als 1,3-Dipol mit Norbornen die Cycloaddition zum gesättigten *N*-methylierten Isoxazolidin eingehen sollte<sup>[58-59]</sup> (Abbildung 19). Auf ähnliche Weise sollte ein Triazol-Analogon von **SN-2** dargestellt werden. Ausgehend von 2,4,6-Trimethylanilin sollte das literaturbekannte Mesitylazid generiert werden<sup>[60]</sup>, welches wie das Nitron und Nitriloxid ebenfalls als 1,3-Dipol in Huisgen-Cycloadditionen fungiert<sup>[60-61]</sup>.

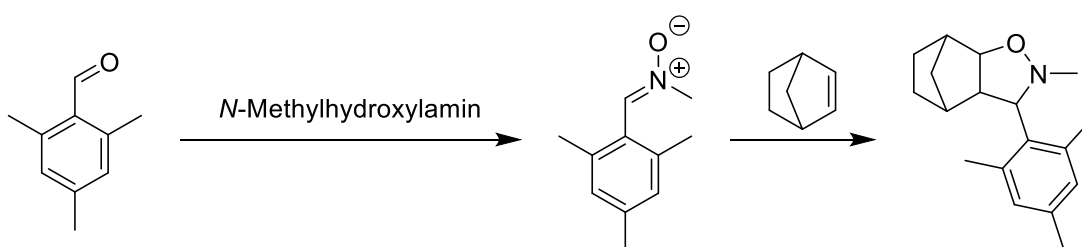


Abbildung 19: Geplante Synthese des Isoxazolidins.

Eine gängige Syntheseroute zu inversen Isoxazolen über die Kondensation von  $\beta$ -Diketonen mit Hydroxylamin ist zwar effektiv, jedoch entstehen unselektiv beide möglichen isomeren Isoxazole (Abbildung 20 oben)<sup>[62-63]</sup>. Nach der von Beam *et al.* beschriebenen Methode ausgehend von einem Ketoxim mit  $\alpha$ -H und einem aromatischen Ester ist die selektive Synthese des zu **SN-2** isomeren 3,4-Alkyl-5-arylisoxazols möglich. Hierbei wird das Ketoxim mit 2 Äquivalenten *n*-Butyllithium in sein 1,4-Dilithiumsalz überführt welches mit dem

aromatischen Ester kondensiert und unter sauren Bedingungen cyclisiert<sup>[62, 64]</sup> (Abbildung 20 unten).

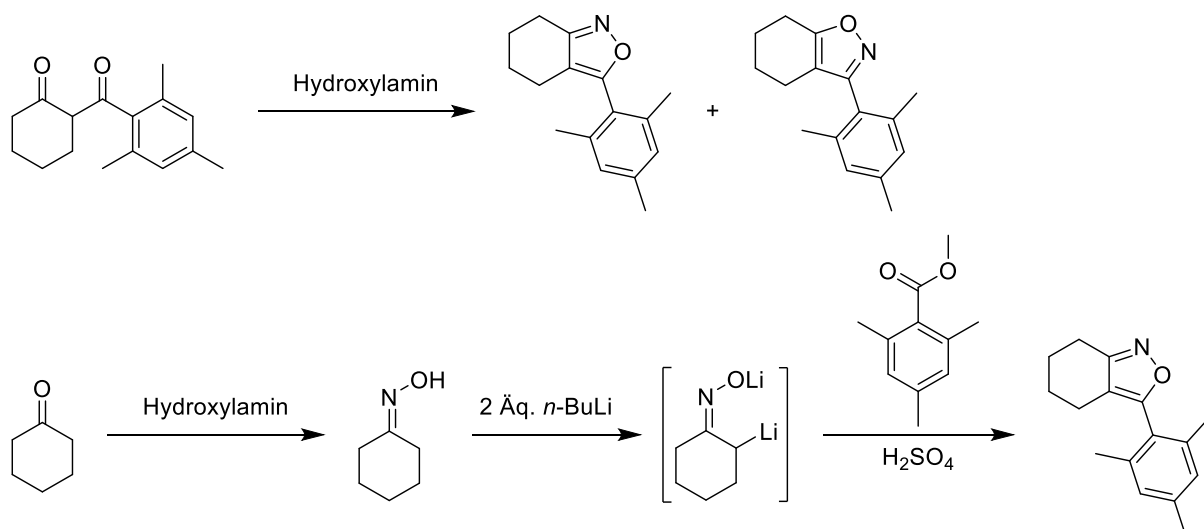


Abbildung 20: Möglichkeiten zur Darstellung des inversen Isoxazols; oben: unselektive Synthese über das β-Diketon; unten bevorzugte selektive Synthese über ein Ketoximlithiumsalz.

Das geplante Pyrazol-Analogon von **SN-2** sollte analog einer von Nakhai *et al.* beschriebenen Synthese nach Abbildung 21 darzustellen sein. Hierbei reagieren Cyclohexanon und Mesitaldehyd in einer Aldolkondensation zum α,β-ungesättigten Keton. Dieses kondensiert mit Hydrazin zum Pyrazolin welches sich mit gängigen Oxidationsmitteln wie DDQ oder *p*-Chloranil zum Pyrazol oxidieren lässt<sup>[65]</sup>.

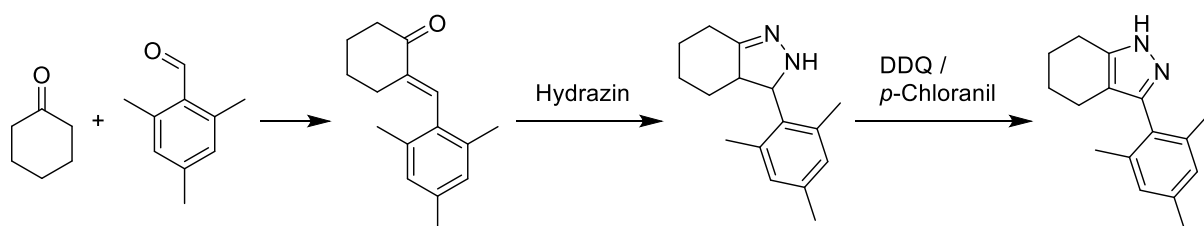


Abbildung 21: Geplante Synthese des Pyrazol-Analogons von **SN-2**.

Das fertige aromatische Isoxazol-Analogon von **SN-2** sollte als Vorstufe zur Synthese eines Isothiazol-Analogons durch Ringtransformation dienen. Isoxazole lassen sich reduktiv zu Enaminoketonen spalten. Eine erneute Cyclisierung gefolgt von direkter Oxidation sollte mit Phosphorpentasulfid und *p*-Chloranil möglich sein<sup>[66]</sup> (Abbildung 22).

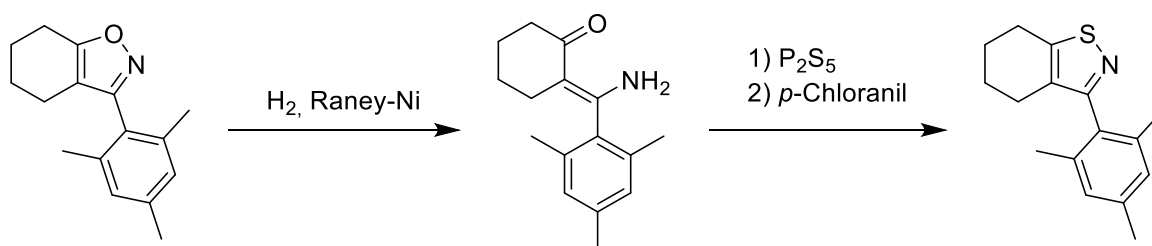
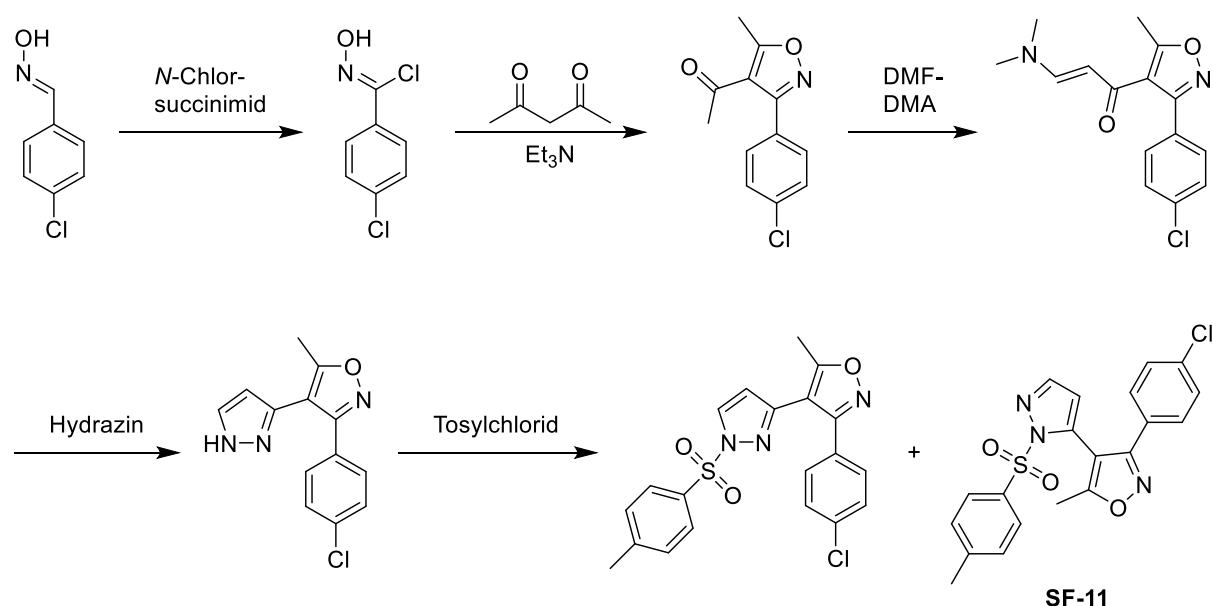


Abbildung 22: Geplante Ringtransformation des Isoxazols zum Isothiazol.

### 2.2.2 SF-11 Analoga

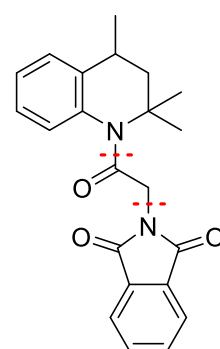
Ausgehend von Benzaldehyden (wie 4-Chlorbenzaldehyd im Falle der Leitstruktur **SF-11**) sollte in Analogie zur oben beschriebenen Synthese der **SN-2** Analoga der in der Leitstruktur **SF-11** zentral vorkommende Isoxazolring mittels einer Huisgen-Cycloaddition aufgebaut werden. Dazu sollte der Benzaldehyd nach Literatur zum Oxim umgesetzt werden<sup>[47]</sup>, welches mit *N*-Chlorsuccinimid zum *N*-Hydroxybenzimidoylchlorid umzusetzen ist<sup>[67-68]</sup>. Dieses sollte durch formale HCl-Abspaltung *in situ* das Nitriloxid freisetzen, welches mit Acetylaceton in einer Huisgen-Cycloaddition und spontaner Dehydratisierung das gewünschte 4-Acetyl-5-methylisoxazol ergibt<sup>[69]</sup>. Die C-1-Verlängerung des Ketons sollte im nächsten Schritt mit Dimethylformamid-Dimethylacetal möglich sein<sup>[69]</sup>. Das daraus resultierende Dimethylaminoacryloyl-Derivat sollte im nächsten Schritt eine Kondensation unter Ringschluss mit Hydrazin eingehen<sup>[69]</sup>. Durch *N*-Sulfonylierung des in zwei möglichen tautomeren Formen auftretenden Pyrazols sollten die beiden Isomere, das 1-Sulfonyl-3-isoxazolylpyrazol sowie das 1-Sulfonyl-5-isoxazolylpyrazol (**SF-11**) entstehen<sup>[70-71]</sup> (Abbildung 23).

Durch Einsatz von Benzaldehyden mit unterschiedlichsten Substitutionsmustern sind zahlreiche Variationen am 4-Chlorphenylrest der Leitstruktur **SF-11** möglich. Ebenso lassen sich in nur einem Schritt ausgehend von derselben Pyrazol-Vorstufe diverse Variationen am Phenylsulfonylrest durchführen, indem im letzten Syntheseschritt das zur Leitstruktur führende Tosylchlorid durch beliebige Sulfonylchloride ersetzt wird. Durch die gewählte Syntheseroute über das Pyrazol, welches tautomerisieren kann, sollten sich außerdem jeweils beide denkbaren isomeren Substitutionsmuster am Pyrazol in nur einer Synthese ergeben.

Abbildung 23: Geplante Synthese von **SF-11** und seinem Strukturisomer.

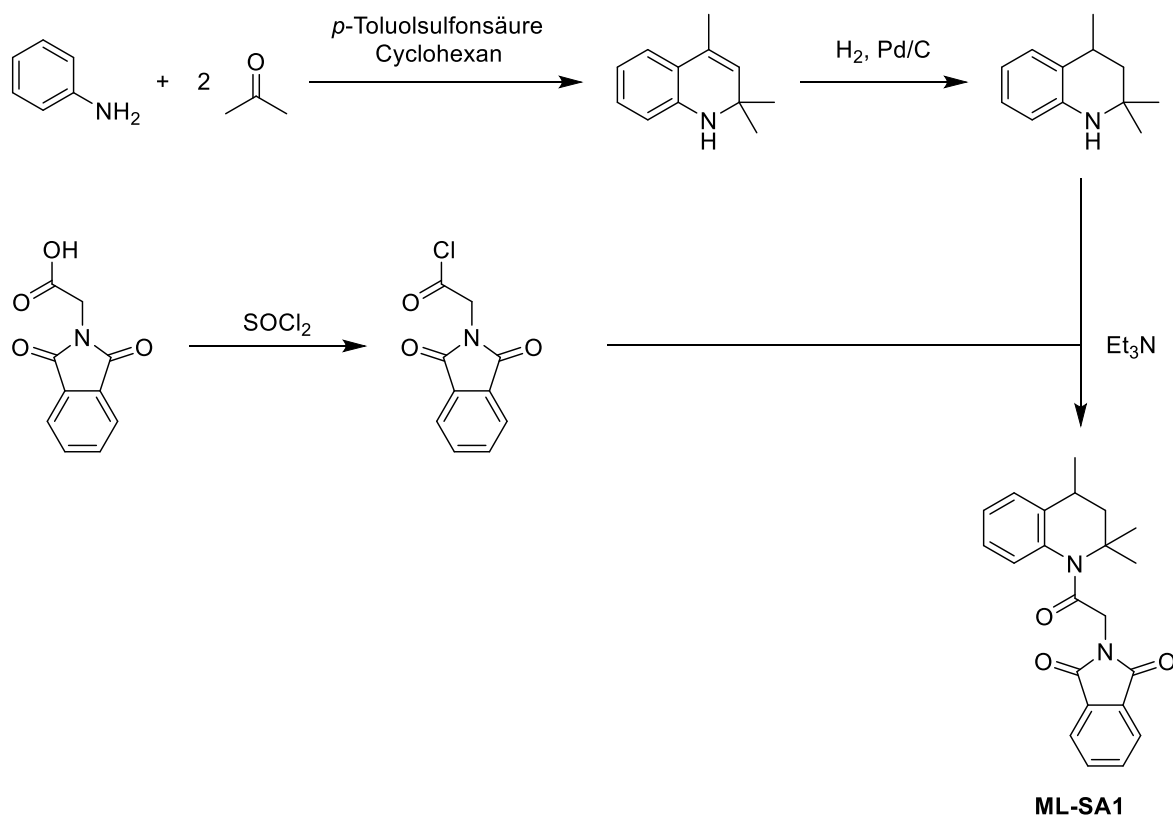
### 2.2.3 ML-SA1 Analoga

Trotz Erwähnung in voneinander unabhängigen Literaturstellen<sup>[40-41]</sup> sollten die Leitstruktur **ML-SA1** sowie deren dehydriertes Analogon **SF-51** zunächst unverändert synthetisiert und deren biologische Aktivität verifiziert werden bevor die Variationen durchgeführt wurden. Die Struktur von **ML-SA1** lässt sich gedanklich in drei Einheiten unterteilen: Die hydrierte Acetonanil-Einheit im „Norden“ des Moleküls, das Phthalimid im „Süden“ sowie der Acetyl-Spacer welcher die beiden anderen Einheiten verbindet.

**ML-SA1**

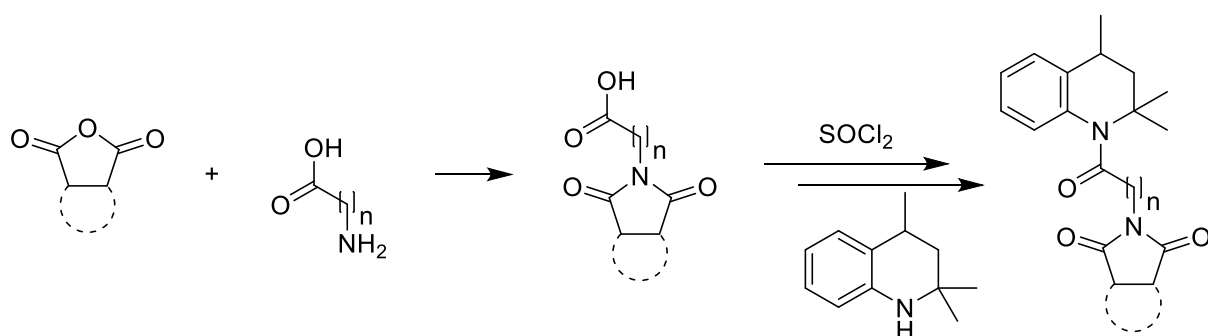
Die Synthese von Acetonanil aus Anilin und zwei Äquivalenten Aceton wurde bereits 2002 von Theoclitou *et al.* beschrieben<sup>[72]</sup>. Die Hydrierung der Doppelbindung an C-3/C-4 wurde erstmals 2007 veröffentlicht<sup>[73]</sup>, jedoch zumeist unter hohem Druck bzw. hohen Temperaturen<sup>[73-74]</sup>. Eine milde Hydrierung unter Normaldruck bei Raumtemperatur wird in Patent WO2010109301 A1 beschrieben und sollte zum gewünschten 2,2,4-Trimethyltetrahydrochinolin führen<sup>[75]</sup>, welches den „Norden“ der Leitstruktur **ML-SA1** darstellt.

Der „Süden“ der Leitstruktur, das Phthalimid, ist bereits gekoppelt an den Acetyl-Spacer als Phthaloylglycin kommerziell erhältlich. Nach Umsetzung mit Thionylchlorid sollte das Phthaloylglycylchlorid die *N*-Acylierung mit dem 2,2,4-Trimethyltetrahydrochinolin eingehen<sup>[76]</sup> und die Leitstruktur **ML-SA1** liefern (Abbildung 24).

Abbildung 24: Geplante Synthese der Leitstruktur **ML-SA1**.

Auf dem für die Leitstruktur **ML-SA1** geplanten Syntheseweg sollten auch Variationen im „Norden“ der Struktur problemlos möglich sein. Anstelle des 2,2,4-Trimethyltetrahydrochinolins sollten sich ebenso eine Reihe weiterer aliphatischer und aromatischer sekundärer Amine mit Phthaloylglycylchlorid umsetzen lassen und so zu einer großen Bandbreite von Analoga führen.

Analog der von Bala *et al.* beschriebenen Synthese von Phthaloylglycin aus Phthalsäureanhydrid und Glycin in einer Schmelze<sup>[76]</sup> sollten verschiedene andere Carbonsäureanhydride mit Glycin umgesetzt werden. Die so entstehenden *N*-(Carboxyalkyl)-Imide sollten dann, wie im Falle der Leitstruktur, mit Thionylchlorid aktiviert und mit dem 2,2,4-Trimethyltetrahydrochinolin gekoppelt werden wodurch die geplante Variation im „Süden“ der Leitstruktur möglich ist (Abbildung 25). Unter Verwendung von Maleinsäureanhydrid sollte ein **ML-SA1** Analogon entstehen das im „Süden“ mit der Maleinimid-Einheit ein Dienophil trägt. Dieses sollte sich als hochreaktives Dienophil wiederum mit diversen Dienen in Diels-Alder Reaktionen umsetzen lassen und so die mögliche Bandbreite an Strukturanaloga weiter erhöhen.

Abbildung 25: Geplante Variationen der Leitstruktur **ML-SA1**.

Die geplante systematische Verlängerung des Acyl-Spacers sollte nach der oben beschriebenen Syntheseroute (Abbildung 24 und Abbildung 25) ebenfalls möglich sein. Hierzu sollte Phthalsäureanhydrid anstelle von Glycin mit verschiedenen langen homologen  $\omega$ -Aminosäuren umgesetzt werden und so der Spacer je nach Wahl der  $\omega$ -Aminosäure beliebig lang gestaltet werden können. Die Amidknüpfung mit dem Tetrahydrochinolin-Derivat sollte anschließend wie für die Leitstruktur beschrieben nach Chlorierung mit Thionylchlorid erfolgen.



### 3 Synthesen

Das Synthesekapitel ist analog zu den vorangehenden in drei Blöcke gegliedert. Jeder Block beschäftigt sich mit einer der drei Leitstrukturen **SN-2**, **SF-11** und **ML-SA1**. Zunächst wurde jeweils die entsprechende Leitstruktur unverändert synthetisiert um die Aktivität zu verifizieren und um die Aktivitäten der nachfolgenden variierten Substanzen in Relation setzen zu können. Anschließend werden die Variationen, wie im vorangehenden Kapitel Syntheseplanung beschrieben, systematisch aufgeführt.

#### 3.1 SN-2 und SN-2 Analoga

Die Leitstruktur **SN-2** sollte zuerst exakt anhand der publizierten Struktur synthetisiert werden. Bisher ist nur die Struktur mit biologischen Daten<sup>[40]</sup>, nicht aber eine Synthese der Verbindung beschrieben. Zur Synthese sollte der zentrale Isoxazolin-Ring in einer Huisgen-Cycloaddition neu aufgebaut werden. Unter Verwendung der entsprechend substituierten Bausteine sollte somit ein schneller Zugang zur Leitstruktur in nur einem Schritt ausgehend von literaturbekannten Verbindungen möglich sein.

Huisgen-Cycloadditionen werden auch als 1,3-dipolare Cycloadditionen bezeichnet oder nach der Anzahl der Atome, die beide Reaktionspartner einbringen, als [3+2]-Cycloadditionen<sup>[50]</sup>. Hierbei wird ein neuer 5-Ring in einer pericyclischen Reaktion ausgehend von einer 1,3-dipolaren Verbindung und einem Dipolarophil aufgebaut. Aufgrund der zeitgleichen Ausbildung beider neuer  $\sigma$ -Bindungen werden die Cycloadditionen als Mehrzentrenreaktionen bezeichnet. Die Elektronen verschieben sich hierbei konzertiert über einen cyclischen Übergangszustand<sup>[77]</sup>. Die Elektronenverschiebungen sind mit Pfeilen in Abbildung 26 symbolisiert.

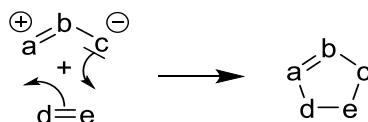


Abbildung 26: Schematische Darstellung der Elektronenverschiebung in 1,3-dipolaren Cycloadditionen<sup>[77]</sup>.

Huisgen-Cycloadditionen verlaufen dabei stereospezifisch. Die beiden neu gebildeten  $\sigma$ -Bindungen werden jeweils von derselben Seite des  $\pi$ -Systems des Olefins aus gebildet. Die Konfiguration des eingesetzten Olefins bleibt hierbei erhalten. Ausgehend von *cis*-Olefinen sind auch die neu aufgebauten Ringe *cis*-konfiguriert<sup>[77]</sup>. Bei verbrückten Systemen wie

Norbornen erfolgt der Angriff an das  $\pi$ -System vorrangig von der sterisch weniger gehinderten Seite, was zu *exo*-Produkten führt<sup>[78-80]</sup>.

### 3.1.1 Synthese der Leitstruktur SN-2

Zur Synthese der Leitstruktur **SN-2** wurde zunächst die literaturbekannte Vorstufe 2,4,6-Trimethylbenzaldehydoxim (**1**) wie von McIntosh *et al.* beschrieben durch Kondensation von Mesitaldehyd mit Hydroxylamin-Hydrochlorid unter Zugabe von Natronlauge dargestellt<sup>[47]</sup>. Dieses Oxim **1** sollte nun zum Nitriloxid dehydriert werden, welches dann als 1,3-Dipol in Cycloadditionen fungieren sollte. Aufgrund der Instabilität der Nitriloxide sollte die folgende Synthese in einem Arbeitsgang erfolgen. Hierzu wurde das Nitriloxid *in situ* in Anwesenheit des Alkens, in diesem Fall Norbornen, generiert. Wie von Mendelsohn *et al.* beschrieben eignen sich hypervalente Iodverbindungen wie Diacetoxyiodbenzol (DIB) zur Oxidation von Oximen zu Nitriloxiden<sup>[81]</sup>. Durch die hohe Ringspannung im eingesetzten Alken, dem Norbornen, reagiert dieses besonders schnell mit dem generierten Nitriloxid, was in einer guten Ausbeute von 64 % die gewünschte Leitstruktur **SN-2** ergab (Abbildung 27).

Das fluoriierte Analogon von DIB, [Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol (PIFA) sollte laut Jawalekar *et al.* noch effektiver zur Oxidation von Nitriloxiden eingesetzt werden können<sup>[48]</sup>. Dies konnte auch im Falle der Leitstruktur **SN-2** bestätigt werden. **SN-2** konnte nach Oxidation des Oxims **1** mit PIFA unter den von Jawalwkar *et al.* genannten Bedingungen<sup>[48]</sup> und Cycloaddition mit Norbornen in 87 % Ausbeute isoliert werden (Abbildung 27).

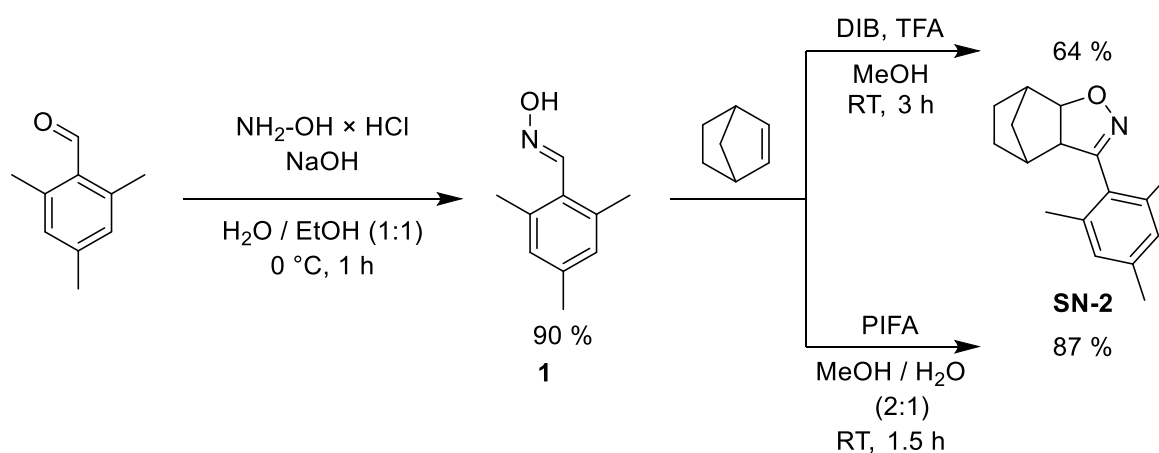


Abbildung 27: Synthese der Leitstruktur **SN-2**.

Die Stereoselektivität der 1,3-dipolaren Cycloaddition wurde bereits von Rolf Huisgen beschrieben<sup>[77]</sup>. Der Angriff des 1,3-Dipols ans Olefin erfolgt immer von derselben Seite. Die Stereochemie des Edukt-Olefins wird somit bewahrt, sodass ein *cis*-Olefin zu einem *cis*-

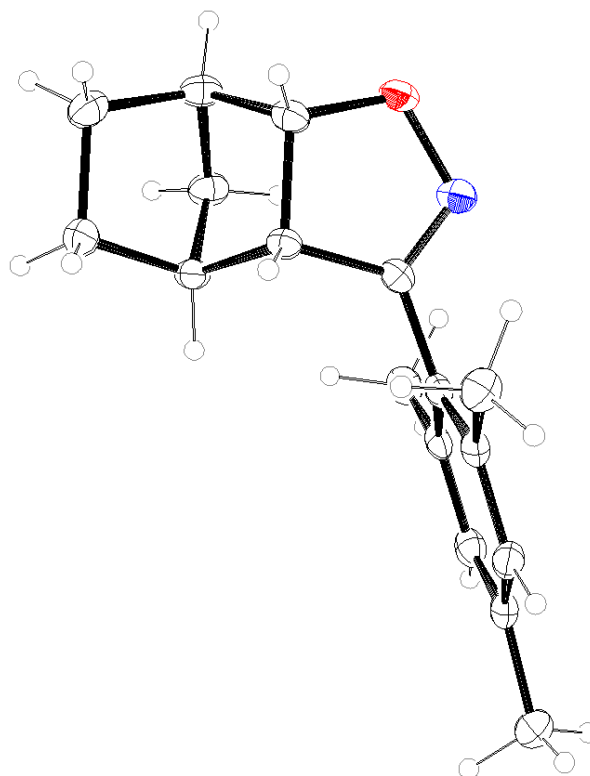


Abbildung 28: Kristallstruktur der Verbindung **SN-2**.  
Farbschema: Kohlenstoff: schwarz, Sauerstoff: rot, Stickstoff: blau, Wasserstoff: grau.

konfigurierten Heterocyclus führt. Für verbrückte Systeme erfolgt der Angriff von der sterisch weniger gehemmten Seite, wodurch sich vorrangig die *exo*-Produkte bilden<sup>[78-80]</sup>. Auf die vorliegende *exo*-Konfiguration weisen auch die <sup>1</sup>H-NMR-Daten der Verbindung **SN-2** hin. Die Protonen an C-4 und C-5 des Isoxazolins koppeln miteinander als Dublett mit der Kopplungskonstante  $^3J_{3a-H,7a-H} = 8.3$  Hz, was sehr genau mit den von Prajapati *et al.* beschriebenen Daten für vergleichbare *exo*-konfigurierte Verbindungen übereinstimmt<sup>[78]</sup>. Zur Bestätigung wurde eine Kristallstrukturanalyse der Verbindung **SN-2** vorgenommen (Abbildung 28). Aus dieser geht eindeutig die *exo*-Konfiguration hervor.

### 3.1.2 Variationen am Mesitylrest

Auf demselben Syntheseweg wie oben für die Leitstruktur **SN-2** dargestellt, sollte die Synthese von verschiedenen Variationen im „Süden“ der Struktur von **SN-2** erfolgen. Durch den Einsatz unterschiedlich substituierter aromatischer Aldehyde anstelle des Mesitylaldehyds konnte eine Reihe unterschiedlicher **SN-2** Analoga dargestellt werden (Abbildung 29). Die im ersten Schritt aus den Aldehyden generierten Arylaldoxime waren allesamt bereits literaturbekannt<sup>[47-48, 82-92]</sup> und konnten unter den von McIntosh *et al.*<sup>[47]</sup> beschriebenen Bedingungen aus den entsprechenden Aldehyden und Hydroxylamin-Hydrochlorid unter Einfluss von Natronlauge einfach generiert werden. Von diesen Aldoximen ausgehend erfolgte dann *in situ* die Oxidation

zu den entsprechenden Nitriloxiden. Aufgrund der Erfahrung in der Synthese der Leitstruktur **SN-2**, dass die Verwendung von PIFA statt DIB zu deutlich besseren Ausbeuten führt, war für die hier durchgeführten Variationen PIFA das Oxidationsmittel der Wahl. Norbornen sowie das entsprechende Aldoxim wurden in Lösung vorgelegt, sodass nach Zugabe des Oxidationsmittels das gebildete, hochreaktive Nitriloxid sofort die Cycloaddition zum fertigen Isoxazolin eingehen konnte. Die gewünschten Isoxazoline konnten auf diese Weise in nur einem Syntheseschritt in moderaten bis guten Ausbeuten dargestellt werden. Abbildung 29 zeigt die Synthese von 17 neuen **SN-2** Analoga mit verschiedenen Alkyl-, Methoxy-, Nitro-, und Halogensubstituenten am Phenylrest bzw. den Ersatz des Phenylrings durch einen Thiophen- bzw. Dichlorpyridinsubstituenten.

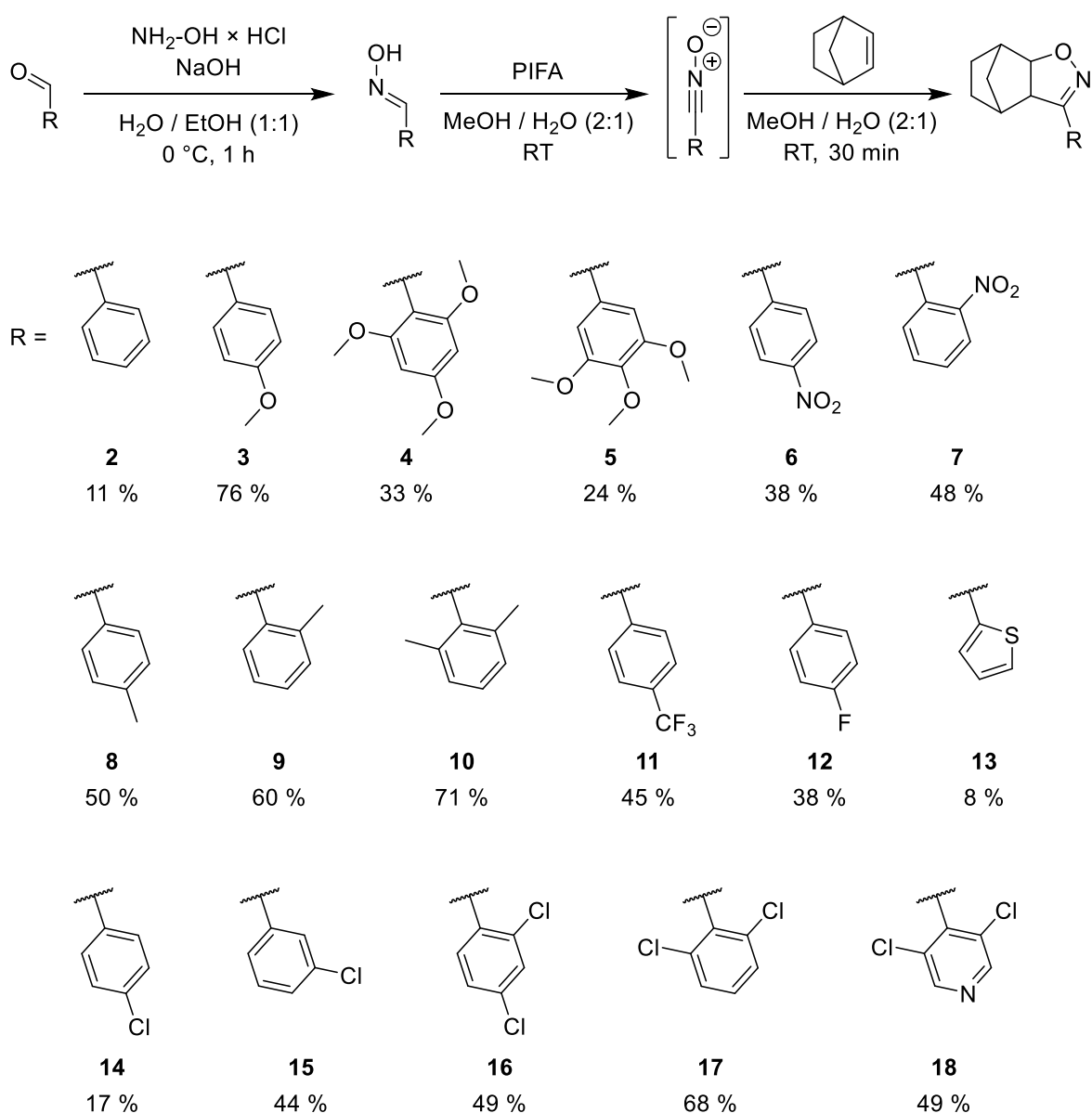


Abbildung 29: Synthese von **SN-2** Analoga mit Variationen im "Süden". Prozentangaben beziehen sich auf die Ausbeuten der Endprodukte.

Erste Schwierigkeiten traten beim Versuch zur Cycloaddition eines *in situ* aus 4-(Dimethylamino)benzaldehydoxim generierten Nitriloxids mit Norbornen auf (Abbildung 30). Unter der bewährten Oxidation mit PIFA war starke Zersetzung zu beobachten. Das geplante Produkt ( $\pm$ )-*exo*-4-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol-3-yl)-*N,N*-dimethylanilin (**19**) konnte nicht isoliert werden. Ebenso führte die Cycloaddition mit Oxidation durch DIB nicht zum gewünschten Produkt. Nach einer Vorschrift von Grundmann *et al.* lassen sich Oxime mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in die entsprechenden Imidoylbromide überführen, welche unter Zusatz von Basen durch Abspaltung eines Äquivalents HBr die entsprechenden Nitriloxide geben<sup>[49, 93]</sup>. Nach dieser Vorschrift wurden die Edukte, das Oxim und Norbornen in DMF vorgelegt. Unter Kühlung wurde NBS zugegeben und anschließend langsam Triethylamin zugetropft. Trotz einer wiederum auftretenden großen Anzahl an Nebenprodukten konnte nach einer Stunde Reaktionszeit das Isoxazolin **19** in 12% Ausbeute isoliert werden (Abbildung 30).

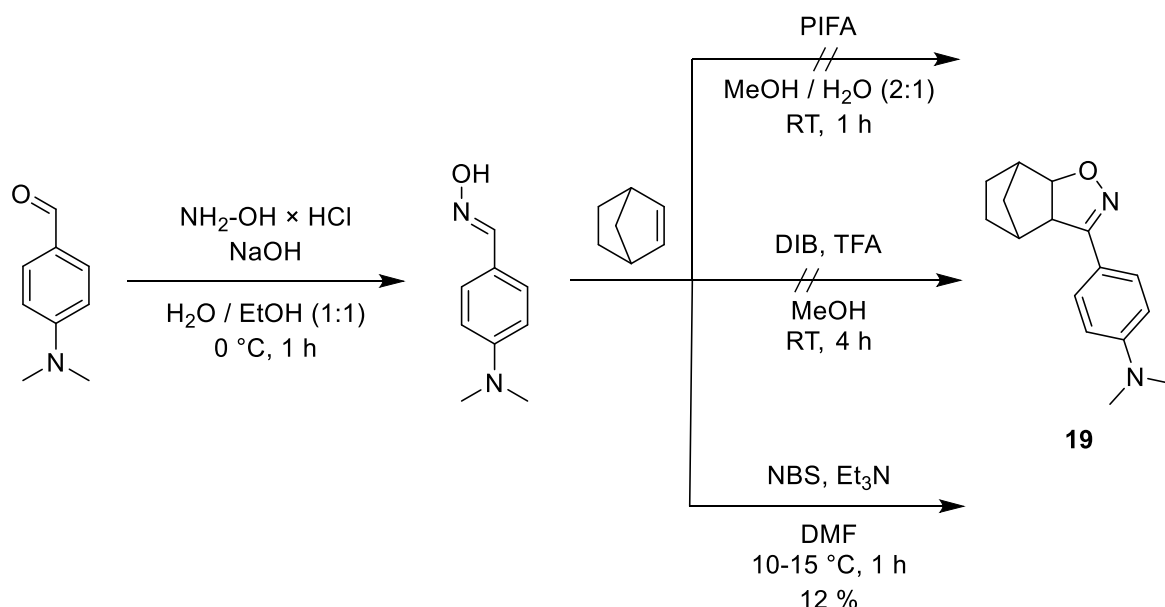


Abbildung 30: Synthese von ( $\pm$ )-*exo*-4-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol-3-yl)-*N,N*-dimethylanilin (**19**).

Analog zum Thiophen-Substituenten wurde versucht eine Furan-Einheit anstelle des Mesitylrestes im „Süden“ des Moleküls einzuführen. Die Darstellung der Vorstufe, des Furan-2-carbaldehydoxims gelang nach der bewährten Methode aus Furfural mit Hydroxylamin-Hydrochlorid und Natronlauge<sup>[47, 94]</sup>. Dessen geplante Oxidation mit PIFA versagte jedoch völlig, sodass nach versuchter Cycloaddition mit Norbornen nur die Edukte isoliert werden konnten (Abbildung 31 oben). Nach *in situ* Oxidation mit NBS gefolgt von Abspaltung des Bromwasserstoffs unter Basenzugabe<sup>[93]</sup> konnte eine Umsetzung beobachtet werden, das Cycloadditionsprodukt 3-(Furan-2-yl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol (**20**) konnte jedoch nur in 6 % Ausbeute isoliert werden. Die kleine Menge **20** war für weitere

Analysen nicht ausreichend aufzureinigen. Nach Gómez-Galeno *et al.* ist die Oxidation des Aldehyds von der Cycloaddition zu trennen. Im ersten Schritt wird der Aldehyd mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS) in das Imidoylchlorid überführt. Dieses lässt sich isolieren und anschließend in Gegenwart des Olefins durch eine Base in das entsprechende Nitriloxid überführen<sup>[95]</sup>. Die Chlorierung von Furfuraloxim mit NCS brachte eine neue, saubere Verbindung hervor, jedoch war zusätzlich zum Imid-Kohlenstoff der Furanring an Position 5 chloriert<sup>[96]</sup>. Ohne weitere Charakterisierung wurde die Zwischenstufe, das 5-Chlor-2-furancarbohydroximoylchlorid, zur Cycloaddition mit Norbornen eingesetzt und reagierte in einer guten Gesamtausbeute von 61 % zum Isoxazolin **21** (Abbildung 31 unten).

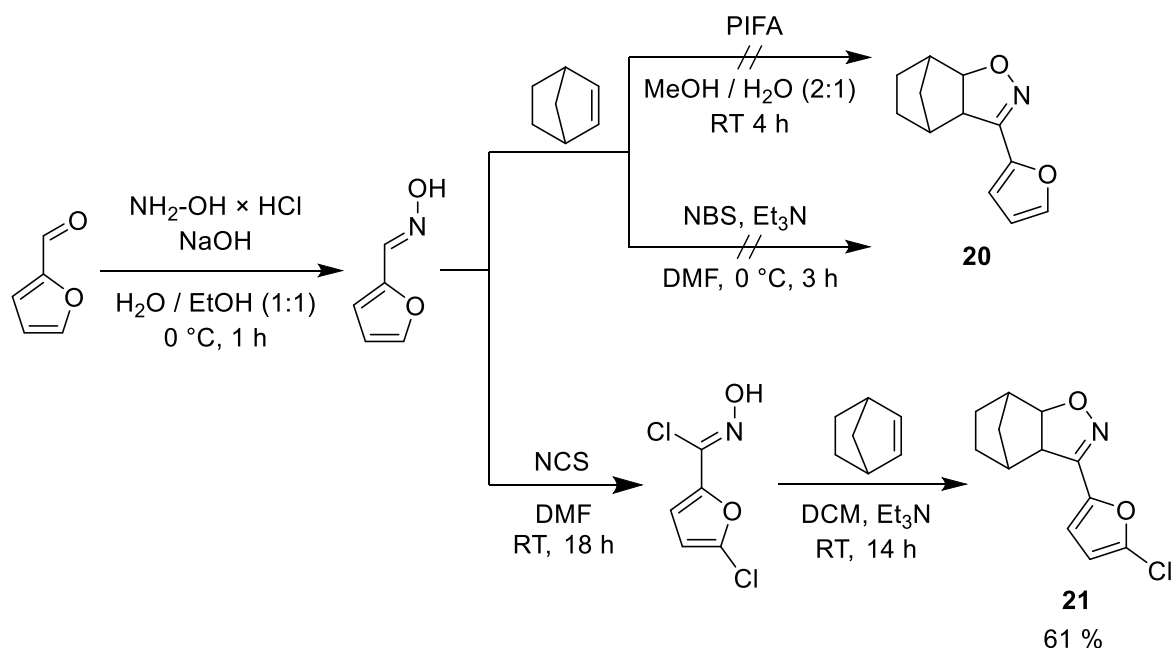


Abbildung 31: Synthese eines **SN-2** Analogon unter Ersatz des Mesitylrestes durch einen chlorierten Furanrest.

Um die mögliche Variationsbreite noch weiter zu erhöhen, sollte außerdem an Position 3 des Isoxazolinringes anstelle des Mesitylrestes ein Bromsubstituent eingeführt werden. Dieser dient als gute Abgangsgruppe für folgende  $\text{S}_\text{N}$ -Reaktionen oder kann in Kreuzkupplungen durch eine große Auswahl weiterer Substituenten ersetzt werden. Die Synthese ausgehend von Glyoxylsäure über das Glyoxylsäureoxim und Dibromformaldoxim ist bereits beschrieben<sup>[97-98]</sup> und wurde wie genannt durchgeführt (Abbildung 32).

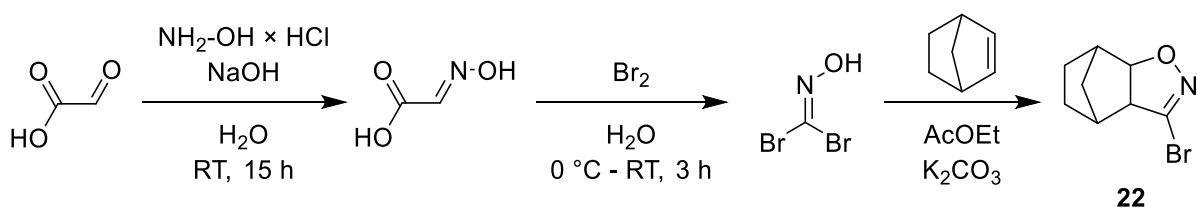


Abbildung 32: Synthese von ( $\pm$ )-3-Brom-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol (**22**).

### 3.1.3 Variationen im Norbornan-Ring

Anstelle des Norbornan-Ringsystems sollten verschiedene aliphatische Reste in die Leitstruktur **SN-2** eingeführt werden. Bisher war nicht bekannt, in wieweit die komplexe verbrückte Struktur des Norbornans für die Aktivität der Verbindung verantwortlich ist. Daher sollten neben ähnlichen verbrückten Systemen wie Norbornen, welches eine zusätzliche Doppelbindung trägt, oder Pinan mit drei zusätzlichen Methylgruppen auch einfachere unverbrückte cyclische aliphatische Reste eingeführt werden. Beginnend mit strukturell möglichst ähnlichen cyclischen Verbindungen wurde zunächst lediglich auf die Verbrückung verzichtet und die Ringgröße von Fünf- bis Achtring variiert. Außerdem wurden offenkettige aliphatische und aromatische Reste an C-4 und C-5 des Isoxazolins eingeführt. Vielversprechend für eine bessere Aktivität sowie Bioverfügbarkeit erschien auch die Einführung von polaren Resten an dem bisher völlig lipophilen Aliphaten.

Der für die Leitstruktur optimierte Syntheseweg sollte auch zur Darstellung von **SN-2** Analoga mit unterschiedlichen aliphatischen Resten genutzt werden. Nach der bewährten Methode der Oxidation des Oxims mittels PIFA zum Nitriloxid gefolgt von *in situ* Cycloaddition konnten auch hier eine Reihe unterschiedlicher **SN-2** Analoga dargestellt werden. Zum Einsatz kamen verschiedene cyclische und acyclische Olefine. Aufgrund der im Vergleich zu Norbornen fehlenden Ringspannung bei Einsatz von unverbrückten oder acyclischen Olefinen lief die Huisgen-Cycloaddition hier deutlich langsamer ab. Während die Cycloadditionen mit Norbornen meist innerhalb weniger Minuten abgeschlossen und kein Oxim oder Nitriloxid mehr nachweisbar waren, zeigten erste Versuche, dass Cyclohexen hier deutlich weniger reaktiv ist. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur war noch kein Cycloadditionsprodukt isolierbar, nach weiteren 20 Stunden konnte das Cycloadditionsprodukt von Mesitonitriloxid und Cyclohexen in 13 % Ausbeute gewonnen werden. Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur konnte keine bessere Umsetzung erzielen. Stattdessen trat bei Temperaturen ab 40 °C eine große Anzahl von Nebenprodukten auf. Dennoch konnten auf diesem Syntheseweg unter längerem Rühren bei Raumtemperatur und Einsatz verschiedener Olefine eine Reihe neuer **SN-2** Analoga synthetisiert werden (Abbildung 33, Variante a).

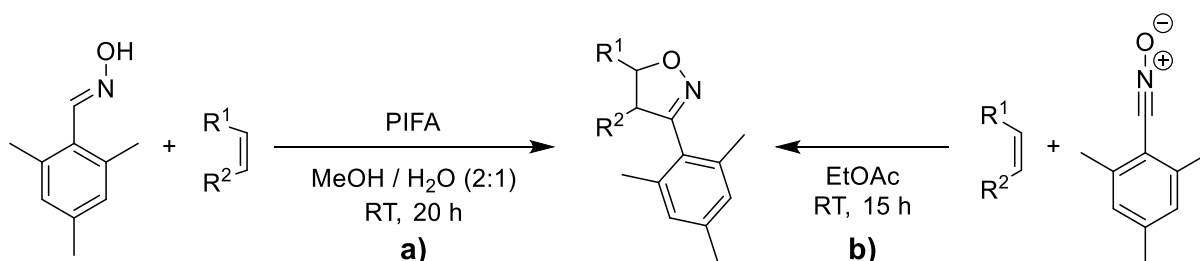


Abbildung 33: Synthese von **SN-2** Analoga mit Variationen im Norbornan-Ringsystem. a) Synthese aus dem Aldoxim unter *in situ* Oxidation mit PIFA. b) Synthese aus dem zuvor isolierten Mesitonitriloxid.

Nitriloxide sind gewöhnlich nur begrenzt stabil und neigen stark zur Bildung von Dimeren, den sogenannten Furoxanen (Abbildung 34)<sup>[49, 99]</sup>.

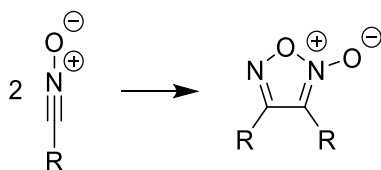



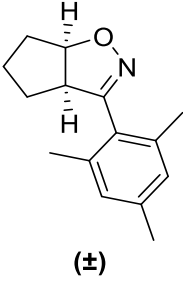

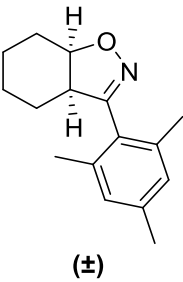
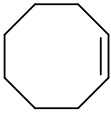
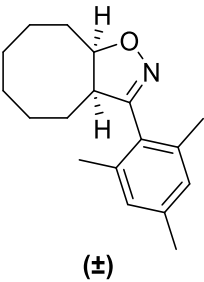

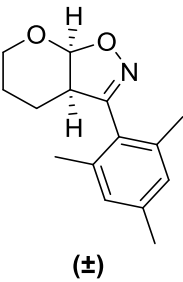
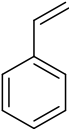
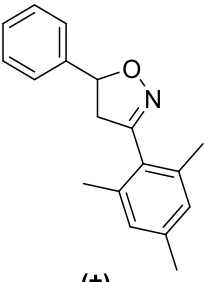
Abbildung 34: Bildung von Furoxanen aus Nitriloxiden.

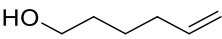
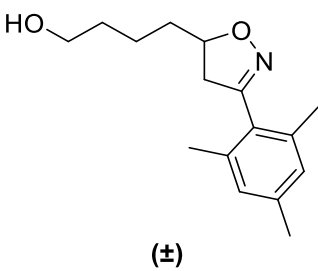
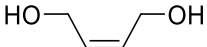
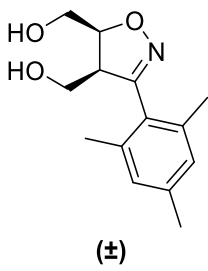
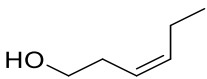
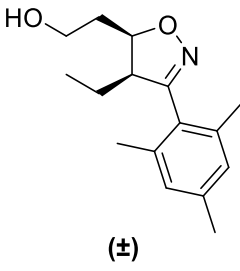
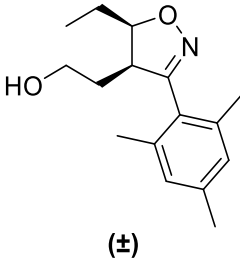
Aufgrund der starken sterischen Hinderung durch die beiden *ortho*-Methylgruppen am Mesitylrest ist die Reaktivität des Mesitonitriloxids jedoch deutlich herabgesetzt, sodass die Bildung von Dimeren nicht beobachtet wird. Mesitonitriloxid kann unter Oxidation mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) und nachfolgender HBr-Abspaltung aus 2,4,6-Trimethylbenzaldehydoxim (**1**) dargestellt<sup>[49, 93]</sup>, in Form farbloser Kristalle isoliert und gelagert werden.

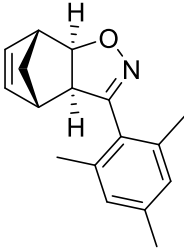

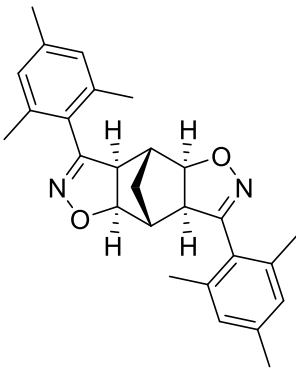
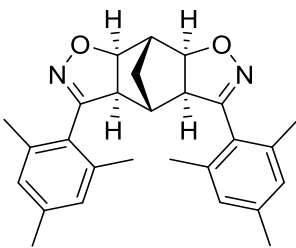
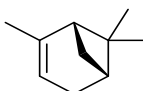
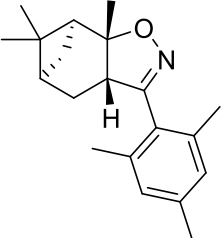
Dies ermöglicht einen noch einfacheren und günstigeren Zugang zu verschiedenen **SN-2** Analoga. Nach der oben beschriebenen Route (Abbildung 33, Variante a) werden große Mengen der hypervalenten Iodverbindung PIFA benötigt, um die Oxidation der Aldoxime *in situ* durchzuführen. Außerdem treten eine größere Anzahl an Nebenprodukten auf, welche, wie auch das Oxidationsmittel und seine Folgeprodukte, zur Aufreinigung des Produkts abgetrennt werden müssen. Aufgrund der Stabilität des Mesitonitriloxids war es möglich, die Synthese in zwei Schritte aufzutrennen. Das Mesitonitriloxid konnte nach Anleitung von Grundmann<sup>[49]</sup> in großen Mengen in fast quantitativer Ausbeute dargestellt werden, wobei das Produkt letztlich gefällt wurde und durch einfaches Absaugen und Waschen aufzureinigen war. Dieses einmal hergestellte Zwischenprodukt konnte dann für eine Vielzahl von Huisgen-Cycloaddition eingesetzt werden. Hierzu wurde dann lediglich das zuvor im größeren Maßstab synthetisierte Nitriloxid zusammen mit dem ausgewählten Olefin in Etylacetat gelöst und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Auf diese Weise konnte die Synthese der **SN-2** Analoga für solche mit Mesitylrest an C-3 und beliebige Substituenten an C-4 und C-5 des Isoxazolins weiter vereinfacht werden (Abbildung 33, Variante b). Durch die Varianten a und b der Abbildung 33 konnten unter Verwendung unterschiedlicher Olefine die in Tabelle 2 gezeigten **SN-2** Analoga mit Variationen im Norbornan-Ring dargestellt werden.



Tabelle 2: **SN-2** Analoga mit Variation im Norbornan-Ringsystem. Hergestellt nach den in Abbildung 33 gezeigten Syntheseverarianten a bzw. b. Prozentangaben beziehen sich auf die Ausbeuten der Endprodukte.

Olefin	Syntheseveriante	Produkt	
	a		<b>23</b> 61 %
	a		<b>24</b> 13 %
	a		<b>25</b> 66 %
	b		<b>26</b> 48 %
	a		<b>27</b> 59 %

Olefin	Synthesevariante	Produkt	
	b	 (±)	<b>28</b> 85 %
	a	 (±)	<b>29</b> 18 %
	b	 (±)	<b>30</b> 38 %
		 (±)	<b>31</b> 29 %

Olefin	Synthesevariante	Produkt	
		 (±)	<b>32</b> 53 %
	b	 (±)	<b>33</b> 21 %
			<b>34</b> 8 %
	b		<b>35</b> 39 %

Symmetrische achirale Olefine ergeben dabei naturgemäß nur ein racemisches Cycloadditionsprodukt aus Isoxazolen, wobei die Stereochemie der Doppelbindung erhalten bleibt<sup>[77]</sup>. Somit sollten bei der Charakterisierung der Syntheseprodukte aus den in Tabelle 2 dargestellten Cycloalkenen sowie aus *cis*-2-Buten-1,4-diol zu den *cis*-konfigurierten Isoxazolen keine weiteren Schwierigkeiten auftreten. Das Syntheseprodukt aus Mesitaldehydoxim und *cis*-2-Buten-1,4-diol, **29**, wurde von Lee *et al.* bereits beschrieben<sup>[100]</sup>. Die aufgeführten analytischen Daten (Schmelzpunkt, <sup>1</sup>H-NMR sowie <sup>13</sup>C-NMR) für das *cis*-substituierte Isoxazolin waren jedoch nicht übereinstimmend mit den von mir gemessenen. Die

in dieser Arbeit generierten Daten entsprechen den von Lee *et al.*<sup>[100]</sup> für das *trans*-substituierte Isoxazolin publizierten Werten. Lee *et al.* stellten fest, dass sich Isoxazole mit Carbonyl-Substituent in 4-Position mit Natriumborhydrid zu 4-Hydroxymethylisoxazolinen reduzieren lassen<sup>[101]</sup>. Verbindung **29** gewannen sie durch Reduktion des aromatischen Diesters **36** mit Natriumborhydrid, wobei neben der Reduktion der beiden Estergruppen auch eine Doppelbindung im Isoxazol abgesättigt wird (Abbildung 35). Dabei erhielten sie ein Gemisch aus *cis*- und *trans*-Produkt im Verhältnis 20% zu 70%. Die Zuordnung der relativen Konfiguration wurde auf Basis der unterschiedlichen Fähigkeit der Isomere zur Epimerisierung unter Baseneinfluss getroffen<sup>[100]</sup>. *Trans*-Isomere stellen die thermodynamisch stabileren Isomere dar. Unter Basenkatalyse epimerisieren *cis*-Isoxazoline unter Deprotonierung/Reprotonierung an C-4 zu den *trans*-Isomeren<sup>[77]</sup>.

Auch wenn das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **29** keine eindeutige Aussagen zur Konfiguration zulässt, deutet die Kopplungskonstante der <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> Kopplung der Protonen an C-4 und C-5 ebenfalls auf eine *trans*-Konfiguration hin. Die gemessene Kopplungskonstante beträgt <sup>3</sup>J<sub>4-H, 5-H</sub> = 10.0 Hz. Die mit dem Programm Chem3D (ChemOffice Professional 16.0, Firma PerkinElmer, Waltham, USA) simulierten Diederwinkel betragen im *cis*-Isomer 42° und im *trans*-Isomer 172°. Der Karplus-Beziehung zufolge spricht die große Kopplungskonstante von 10.0 Hz eher für die *trans*-Konfiguration<sup>[102]</sup>.

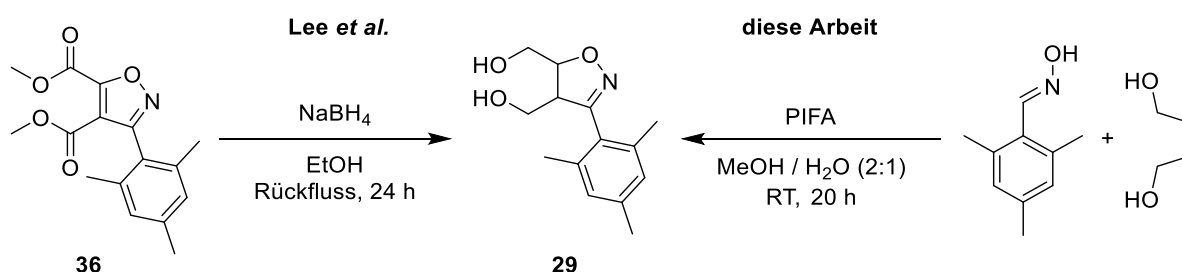


Abbildung 35: Synthese von **29** von Lee *et al.*<sup>[100]</sup> (links) sowie dieser Arbeit (rechts).

Die in dieser Arbeit beschriebene Synthese von **29** erfolgte durch Cycloaddition aus dem Aldoxim bzw. Nitriloxid und Olefin (Abbildung 35). Da Huisgen-Cycloadditionen stets einen *syn*-Angriff an das Olefin darstellen und somit die Stereochemie des Olefins erhalten bleibt, führt der Einsatz von *cis*-konfigurierten Olefinen zwangsweise zu den entsprechenden *cis*-substituierten Isoxazolinen. Demnach kann in diesem Fall unter Einsatz von *cis*-2-Buten-1,4-diol nur das *cis*-konfigurierte Produkt entstehen. Um dies zu untermauern und die Struktur eindeutig zu belegen wurde eine Kristallstrukturanalyse von **29** vorgenommen. Diese bestätigt das Vorliegen der *cis*-Konfiguration (Abbildung 36).

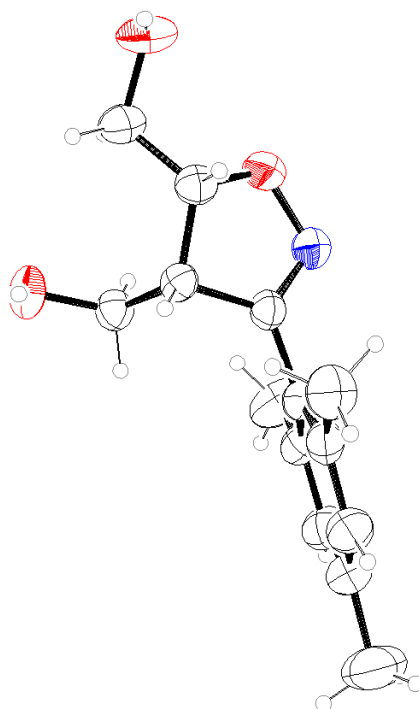
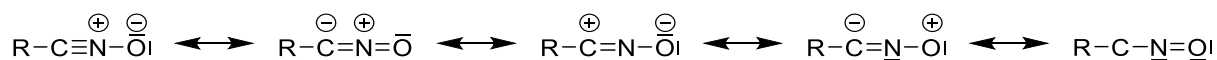


Abbildung 36: Kristallstruktur der Verbindung **29**.  
Farbschema: Kohlenstoff: schwarz, Sauerstoff: rot, Stickstoff: blau, Wasserstoff: grau.

Kommen asymmetrische Olefine zum Einsatz, so sind theoretisch jeweils zwei unterschiedliche konstitutionsisomere Produkte denkbar, je nach Orientierung von Olefin und 1,3-Dipol zueinander.

1,3-Dipole sind ambivalente Verbindungen, welche in den Positionen 1 und 3 sowohl elektrophile als auch nucleophile Aktivität zeigen können. Die Formalladungen sind über die drei Zentren durch Mesomerie in den verschiedenen Oktett- und Sextett-Grenzformeln verschiebbar. Somit ist es nicht möglich, ein elektrophiles und ein nucleophiles Zentrum festzulegen<sup>[77]</sup>. Nitriloxide gehören zu den Nitrilium-Betainen. Ihre All-Oktett-Grenzformeln lassen sich nur mit Ladungstrennung formulieren, Sextett Grenzformeln sind äußerst instabil<sup>[77]</sup>:



Bei Cycloadditionen konkurrieren sterische mit elektronischen Einflüssen, wobei letztere hinter den sterischen weit zurück bleiben. Konjugation steigert die Aktivität von Dipolarophilen erheblich, insbesondere benachbarte elektronenziehende Gruppen wie Keto-, Carbonester- oder Nitrilfunktionen fördern die dipolarophile Eigenschaft, wohingegen gewöhnliche Olefine häufig sehr reaktionsträge sind. Dieses Phänomen wird sowohl der Stabilisierung von Partialladungen im Übergangszustand wie auch der besseren Polarisierbarkeit zugeschrieben, welche zu erhöhter Beweglichkeit der Bindungselektronen führt und somit die Bereitschaft für Elektronenverschiebungen in Cycloadditionen steigert<sup>[77]</sup>. Deutlich dominieren

jedoch sterische Effekte gegenüber diesen elektronischen. Aufgrund der konzentrierten cyclischen Elektronenverschiebung ist eine exakte Ausrichtung der Reaktionspartner zueinander von Nöten. Sterisch anspruchsvolle Substituenten wahlweise am 1,3-Dipol als auch am Dipolarophil führen zu einer deutlichen Herabsetzung der Reaktionsbereitschaft, welche auch fördernde elektronische Effekte überwiegt<sup>[77]</sup>. Demzufolge richtet sich auch die Frage der Orientierung von 1,3-Dipol und Dipolarophil hauptsächlich nach sterischen Einflüssen. Insbesondere unter Verwendung von sterisch stark gehemmten 1,3-Dipolen, wie in diesem Fall dem Mesitonitriloxid, orientieren sich Olefine sich stets so, dass sich der größere Substituent an C-5 des gebildeten Isoxazolins und somit weit entfernt von dem voluminösen Rest am Nitriloxid befindet. So tritt Mesitonitriloxid mit den monosubstituierten Olefinen Styrol und 5-Hexen-1-ol zu den an Position 5 substituierten 3-Mesitylisoxazolin **27** und **28** zusammen.

Im Fall von 3,4-Dihydro-2*H*-pyran wurde in einem ersten Versuch unter Anwendung von Synthesevariante a ausgehend vom Oxim unter *in situ* Oxidation mit PIFA ein Produkt erhalten, welches sich chromatographisch wie eine einzige Substanz verhält, bei der NMR-Analyse jedoch einen doppelten Signalsatz liefert, der auf das Vorliegen eines Gemisches beider denkbarer Konstitutionsisomere hinweist. Bei Wiederholung des Experiments unter den Bedingungen der Synthesevariante b wurde hingegen ein einziger NMR-Signalsatz der Verbindung **26** erhalten. Über Kopplungen in zweidimensionalen NMR-Spektren, insbesondere im H,H-Cosy konnte der Verbindung eindeutig die Struktur **26** zugeordnet werden. Die  $^3J_{H,H}$ -Kopplung von 3a-H zu 4-H belegt die Cycloaddition in der dargestellten Orientierung des Olefins.

Für die Cycloaddition von Mesitonitriloxid mit *cis*-3-Hexen-1-ol sind ebenfalls zwei isomere Produkte denkbar. Sterisch unterscheiden sich die Reste an beiden Seiten des Olefins nicht stark, die Hydroxygruppe nimmt etwas mehr Raum ein als ein einzelnes Proton. Tatsächlich entstehen bei der Cycloaddition hier auch beide Produkte **30** und **31**. Das Verhältnis liegt hier wie zu erwarten mit 1.3 : 1 leicht auf Seite des sterisch (wenn auch nur geringfügig) günstigeren 4-Ethyl-5-hydroxyethylisoxazolins **30**. Die beiden isomeren Reaktionsprodukte **30** und **31** lassen sich säulenchromatographisch trennen und mittels zweidimensionaler NMR-Spektroskopie zuordnen.

$\alpha$ -Pinen orientiert sich ebenfalls, wie oben beschrieben, nach sterischen Gesichtspunkten. Die Methylgruppe an der Doppelbindung sowie die Dimethylmethylen-Brücke beanspruchen Raum, sodass sich  $\alpha$ -Pinen so zum Nitriloxid orientiert, dass diese beiden Gruppen räumlich weitest möglich vom Mesitylrest entfernt sind. Die Methylgruppe an C-2 des  $\alpha$ -Pinen findet sich somit in Verbindung **35** an C-5 des gebildeten Isoxazolins.

Die *syn*-Addition an die Doppelbindung von chiralen oder verbrückten Olefinen erfolgt in Huisgen-Cycloadditionen an die sterisch weniger gehinderte Seite der Doppelbindung<sup>[78-80]</sup>.

Unter Einsatz von chiralem, enantiomerenreinem (+)- $\alpha$ -Pinen liefert die *syn*-Addition des Nitriloxids das enantiomerenreine **35**. Bei Angriff von beliebigen Seiten an die Doppelbindung würden unter Einsatz des chiralen Olefins (+)- $\alpha$ -Pinen keine Enantiomere, sondern Diastereomere entstehen. Diese würden im NMR einen doppelten Signalsatz ergeben. Das Auftreten von nur einem einfachen Signalsatz in den NMR-Spektren bestätigt den selektiven Angriff des Nitriloxids ausschließlich von der sterisch weniger gehinderten Seite.

Die Addition von Mesitonitriloxid an Norbornadien liefert in Analogie zur Synthese von **SN-2** das racemische *exo*-Produkt **32**. Da Norbornadien jedoch eine zweite Doppelbindung besitzt ist auch die Addition eines zweiten Mesitonitriloxid-Moleküls möglich. Aufgrund der Symmetrie des Norbornadiens spielt es für den ersten Angriff keine Rolle, an welcher Doppelbindung die erste Addition erfolgt. Der Angriff des zweiten Mesitonitriloxid-Moleküls an die zusätzliche Doppelbindung kann dann punkt- oder achsensymmetrisch zum ersten Angriff erfolgen. Der punktsymmetrische Angriff mit umgekehrter Orientierung des Nitriloxids ist hierbei sterisch deutlich im Vorteil, was sich in der höheren Ausbeute von 21% für **33** (gegenüber 8 % für **34**) deutlich zeigt. Hier befinden sich die beiden Mesitylreste maximal weit voneinander entfernt und somit ist die räumliche Ausrichtung, welche für die Cycloaddition notwendig ist, problemlos möglich. Aufgrund der Methylenbrücke besitzt **33** jedoch keine Symmetrieelemente, ist somit chiral und wird als Racemat isoliert. Durch den achsensymmetrischen Angriff eines zweiten Mesitonitriloxids in gleicher Orientierung entsteht das komplett symmetrische **34**, welches aufgrund der Symmetrie an einer Spiegelebene achiral ist.

#### 3.1.4 Aromatisierung des Isoxazolins zum Isoxazol

Um den Einfluss der Oxidationsstufe und der Planarität des zentralen Heterocyclus auf die Aktivität der Verbindungen zu untersuchen sollten **SN-2** Analoga mit aromatischem, planarem Isoxazol-Grundkörper anstelle des teils gesättigten, gewinkelten Isoxazolins dargestellt werden. Aromatische Isoxazole lassen sich ebenfalls durch Huisgen-Cycloadditionen generieren. Unter Einsatz von Alkinen anstelle der oben verwendeten Alkene gehen Nitriloxide Cycloadditionen zu den entsprechenden Isoxazolen ein. Verbindung **37** konnte auf diesem Weg ausgehend von Phenylacetylen und Mesitonitriloxid in einer Huisgen-Cycloaddition in guter Ausbeute dargestellt werden (Abbildung 37). Alkine reagieren hierbei vergleichbar gut wie Alkene und folgen denselben Orientierungsregeln<sup>[77]</sup>, so dass in diesem Fall nur das 5-Phenyl-substituierte Isoxazol entsteht.

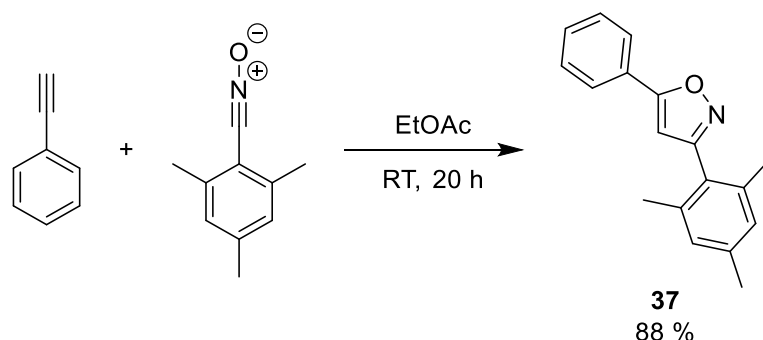
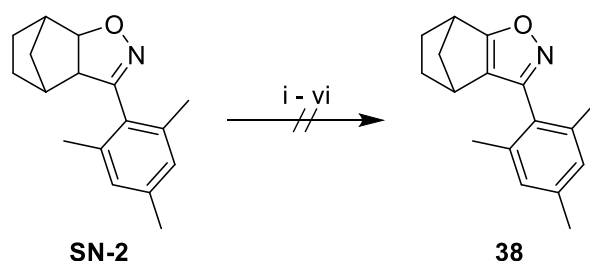


Abbildung 37: Synthese von **37** in einer Huisgen-Cycloaddition aus Phenylacetylen.

Da für **SN-2** Analoga insbesondere cyclische Substituenten als vielversprechend erachtet wurden, um möglichst hohe Analogie zur Leitstruktur zu wahren, hätte man für die Huisgen Cycloaddition nach obigem Muster entsprechende Cycloalkine benötigt. Da diese jedoch in weniger großer Bandbreite zur Verfügung stehen als die entsprechenden Alkene und insbesondere cyclische Alkine erst ab der Ringgröße von Cyclooctin stabil sind musste auf alternative Synthesestrategien ausgewichen werden.

Geplant war die Oxidation der oben bereits dargestellten Isoxazoline zu den entsprechenden aromatischen Isoxazolen. Zunächst sollte ein exaktes aromatisches Analogon der Leitstruktur (Verbindung **38**) durch Dehydrierung von **SN-2** dargestellt werden (Abbildung 38).



- |      |  |   |
|------|--|---|
| i)   | DDQ  | HOAc, Toluol, 110 °C, 6 h                                       |
| ii)  | I <sub>2</sub>   | DMSO, H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 100 °C, 2 h              |
| iii) | MnO <sub>2</sub>   | DCM, RT, 16 h   |
| iv)  | KMnO <sub>4</sub>  | H <sub>2</sub> O / H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , RT, 30 min  |
| v)   | KMnO <sub>4</sub>  | H <sub>2</sub> O / H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 50 °C, 14 h |
| vi)  | NBS, AIBN, CCl <sub>4</sub> , 100 °C, 1.5 h - KOAc / HOAc, 100 °C, 1 h |   |

Abbildung 38: Versuche zur Dehydrierung von **SN-2** zu **38**.

Eine Reihe Methoden zur Dehydrierung von Isoxazolinen zu Isoxazolen ist in der Literatur beschrieben, mit unterschiedlichen Einschränkungen. Die Oxidation mit Chrom(VI)oxid sowie die von Li *et al.* aufgeführte Oxidation mit Stickstoffmonoxid beispielsweise funktionieren lediglich mit Isoxazolinen, welche in 3- und 5-Position aromatische Reste tragen<sup>[55, 103]</sup>. Mit aliphatischen Substituenten wie im Fall von **SN-2** versagen diese Methoden allerdings<sup>[103]</sup>. Imai



*et al.* formulieren eine quantitative Dehydrierung von 3-Aryl-4,5-alkylisoxazolinen mit DDQ in Gegenwart von Essigsäure<sup>[54]</sup>. Unter Verwendung von **SN-2** konnten hierbei nach 6 Stunden jedoch lediglich die Edukte detektiert werden (Abbildung 38 i). Ebenso gab es unter Oxidation mit Iod in Dimethylsulfoxid und Schwefelsäure<sup>[51]</sup>, selbst nach Zugabe eines mehrfachen Überschusses Oxidationsmittel und Temperaturerhöhung, keinerlei Umsetzung. Auch der Versuch mit Braunstein scheiterte. Das stärkere Oxidationsmittel Kaliumpermanganat brachte nach einer Vorschrift von Vaughan *et al.*<sup>[52]</sup> ebenfalls keinerlei Umsetzung und selbst in einem weiteren Versuch unter Erhöhung von Reaktionszeit und Temperatur konnte lediglich sauberes **SN-2** zurückgewonnen werden. In einem letzten Versuch sollte nach U.S. Patent 3,63,169<sup>[56]</sup> sowie Vorschrift von Bianchi *et al.*<sup>[55]</sup> das Isoxazolin radikalisch bromiert werden. Diese bromierten Zwischenstufen sind als instabil beschrieben und spalten unter Einfluss von Base HBr ab, wodurch die aromatischen Isoxazole entstehen. Der Versuch mit **SN-2** lieferte jedoch auch nach dieser Vorschrift lediglich das saubere Edukt ohne Anzeichen dafür, dass eine Bromierung oder gar Aromatisierung stattgefunden hätte (Abbildung 38 vi, Abbildung 39).

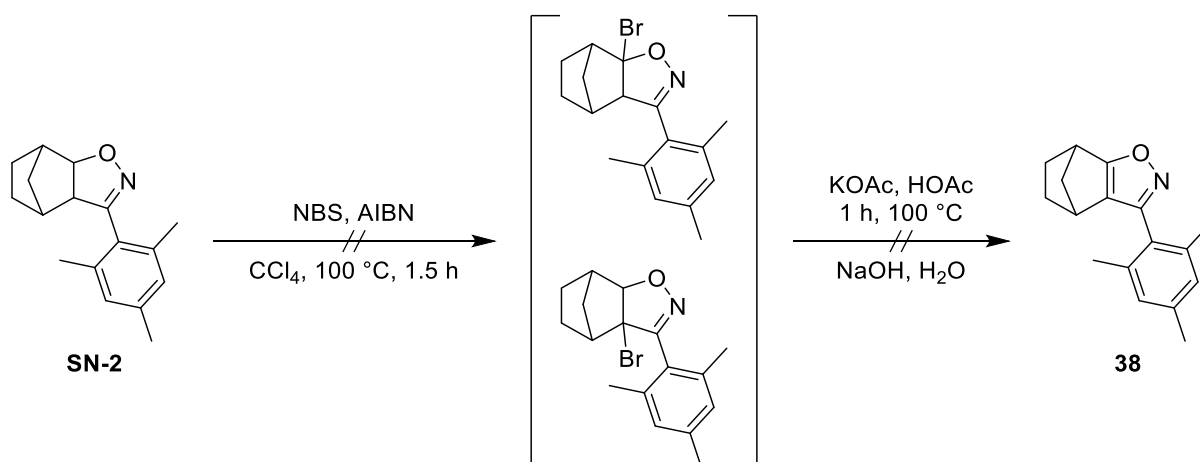
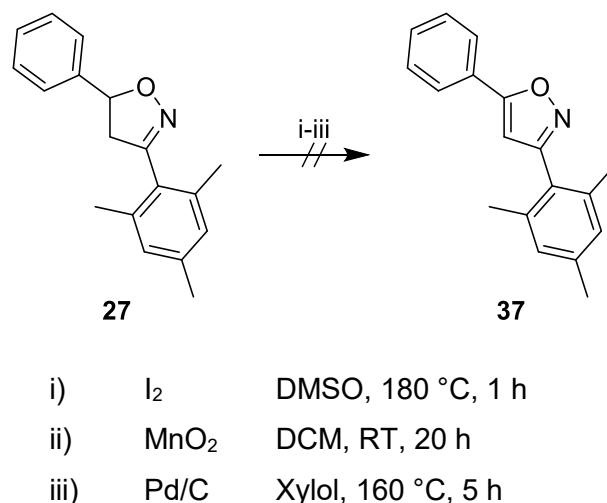


Abbildung 39: Versuch zur Aromatisierung von **SN-2** über radikalische Bromierung und HBr-Abspaltung.

Eine Schwierigkeit bei der versuchten Oxidation von Isoxazolinen zu Isoxazolen stellt im Falle von **SN-2** die erhöhte Ringspannung dar. Bei der Aromatisierung wird der Isoxazolring in eine planare Form gezwungen, wodurch die Ringspannung von anellierten Ringen an 4- und 5-Position des Isoxazolins, insbesondere dem ohnehin schon gespannten verbrückten Norbornan-Ringsystem weiter erhöht wird. Deutlich besser sollte die Oxidation mit dem 3,5-Diarylisoxazolin **27** funktionieren. Versuche zur Dehydrierung mit Iod, Braunstein sowie Pd/C scheiterten jedoch auch hier (Abbildung 40).

Abbildung 40: Versuche zur Oxidation von **27** zu **37**.

Da die Versuche zur Darstellung aromatischer Isoxazole durch Dehydrierung der zuvor synthetisierten Isoxazoline nicht zielführend war, musste der Isoxazolring auf anderen Wegen aufgebaut werden. Vielversprechend erschien hier der Aufbau eines Isoxazolins, welches bereits eine Abgangsgruppe trägt. Über diese sollte im Nachhinein die für das aromatische Isoxazol fehlende Doppelbindung eingeführt werden. Da die in Abbildung 39 versuchte nachträgliche Einführung der Abgangsgruppe mit NBS an **SN-2** nicht funktionierte, sollte der Isoxazolinring gleich mitsamt der Abgangsgruppe neu synthetisiert werden. Ausgehend von Ketonen lassen sich Enolate oder Enamine generieren, welche dann wiederum mit Nitriloxiden Huisgen-Cycloadditionen eingehen können. Die dabei entstehenden Isoxazoline tragen dann eine Hydroxy- oder Amingruppe, welche als Abgangsgruppe dienen kann.

Eine einfache One-Pot-Synthese nach Vitale *et al.*<sup>[104]</sup> scheiterte. Hier sollte ausgehend von Mesitonitriloxid und Cyclohexanon in einem Schritt das aromatische Isoxazol entstehen. Zwei Äquivalente Natriumhydrid sollten unter Eiskühlung aus dem Keton das Enolat freisetzen, welches mit dem Nitriloxid die Huisgen-Cycloaddition zum 5-Hydroxyisoxazolin **39** eingeht. *In situ* sollte spontan die Dehydratisierung zum aromatischen Isoxazol stattfinden (Abbildung 41). Das Isoxazol **40** konnte in einer unüberschaubaren Anzahl von Nebenprodukten jedoch nicht identifiziert werden.

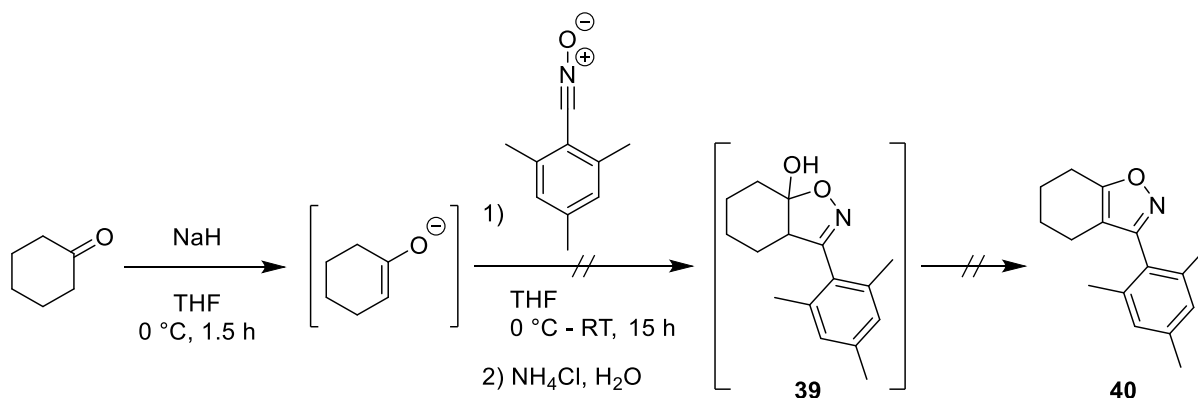


Abbildung 41: Versuchte One-Pot-Synthese zur Darstellung eines aromatischen Isoxazols.

Um die Anzahl möglicher Nebenreaktionen einzuschränken und die Reaktion besser verfolgen zu können wurde daraufhin auf das One-Pot-Verfahren verzichtet und die Reaktion in Teilschritte aufgeteilt<sup>[104]</sup>: Cyclohexanon wurde mittels Lithiumdiisopropylamid in  $\alpha$ -Position deprotoniert um das Enolat zu generieren. Unter Kühlung auf  $-78\text{ °C}$  wurde langsam tropfenweise eine Lösung von Mesitronitriloxid zugegeben, um Nebenreaktionen zu minimieren. Nach Aufarbeitung mit Ammoniumchlorid-Lösung konnte das 5-Hydroxyisoxazolin **39** in 73 % Ausbeute isoliert werden (Abbildung 42; Tabelle 3, mittlere Spalte). Das 5-Hydroxyisoxazolin **39** ist bei Raumtemperatur stabil und dehydratisiert nicht spontan, sondern erst unter Erhitzen in Natriumcarbonat-Lösung quantitativ zum aromatischen Isoxazol **40** (Abbildung 42; Tabelle 3, rechte Spalte) Die Dehydratisierung verläuft dabei derart vollständig und ohne Nebenprodukte, dass das Produkt nur aus der wässrigen Phase extrahiert werden muss und eine weitere Aufreinigung überflüssig ist. Somit ist durch Auftrennen der One-Pot Synthese in die Teilschritte die Reaktion kontrollierbar und der Mehraufwand dennoch begrenzt.

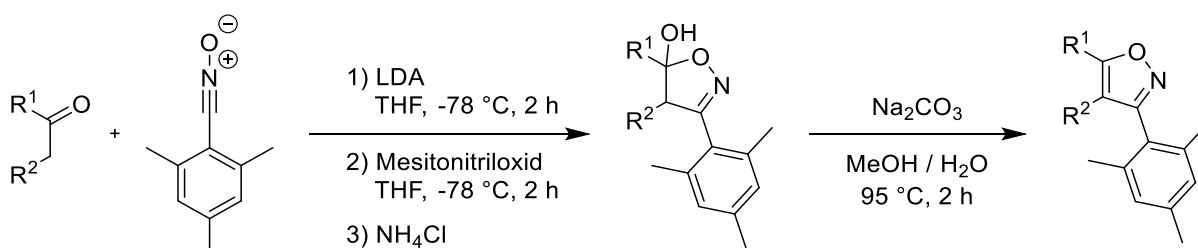
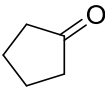
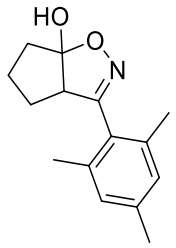
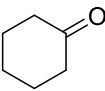
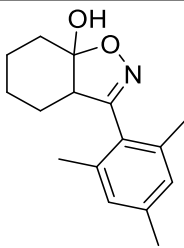
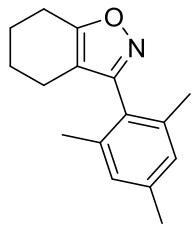
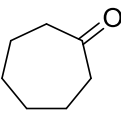
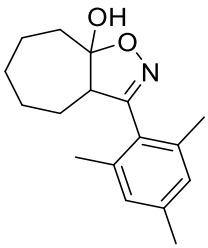
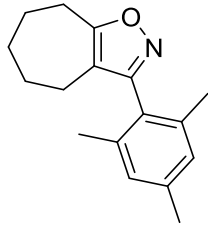
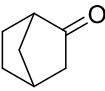
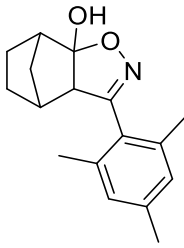
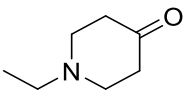
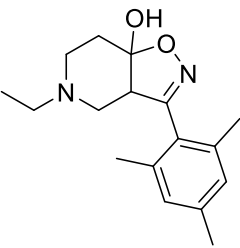
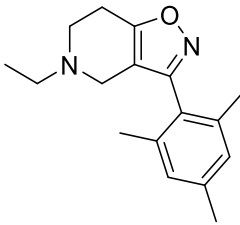
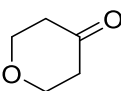
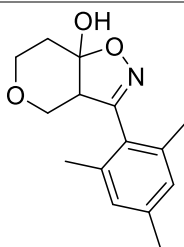
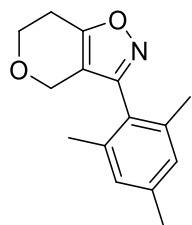
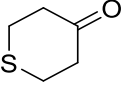
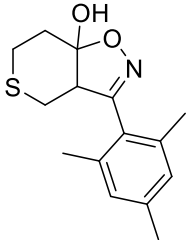
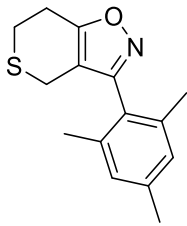
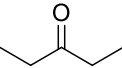
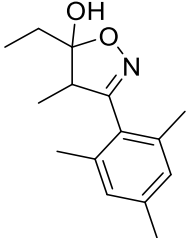
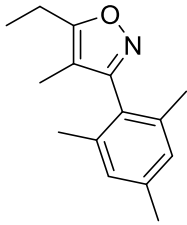
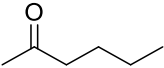
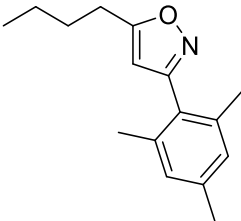
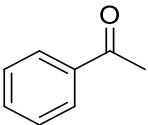
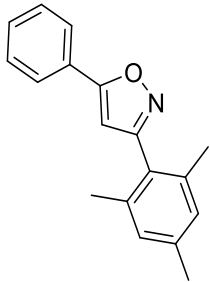


Abbildung 42: Synthese von 5-Hydroxyisoxazolinen und deren Dehydratisierung zu Isoxazolen.

Auf demselben, in Abbildung 42 aufgezeigten, Weg konnten unter Einsatz verschiedener Carbonylverbindungen eine Reihe weiterer 5-Hydroxy-Analoga von **SN-2** sowie deren Derivate mit aromatischem Isoxazol-Rest synthetisiert werden (Tabelle 3).

Tabelle 3: **SN-2** Analoga mit unterschiedlichen aliphatischen Substituenten in der 5-Hydroxyisoxazolin- und Isoxazol-Form, hergestellt nach dem in Abbildung 42 beschriebenen Verfahren. Prozentangaben beziehen sich auf die Ausbeuten der Produkte.

Carbonyl- Verbindung	5-Hydroxyisoxazolin		Isoxazol	
		<b>41</b> 78 %	--	--
		<b>39</b> 73 %		<b>40</b> 95 %
		<b>42</b> 36 %		<b>43</b> 92 %
		<b>44</b> 85 %	--	--
		<b>45</b> 80 %		<b>46</b> 99 %
		<b>47</b> 80 %		<b>48</b> 68 %

Carbonyl- Verbindung	5-Hydroxyisoxazolin	Isloxazol
	 <b>49</b> 94 %	 <b>50</b> 99 %
	 <b>51</b> 87 %	 <b>52</b> 93 %
	--	 <b>53</b> 50 %
	--	 <b>37</b> 63 %

Die Huisgen-Cycloaddition lief in allen Beispielen nach den bekannten Regeln ab und lieferte in guten Ausbeuten die 5-Hydroxyisoxazoline. Alle synthetisierten Isoxazoline mit Substituenten in 4-Position waren stabil und konnten gezielt zu den entsprechenden Isoxazolen dehydratisiert werden. Lediglich die 5-Hydroxyisoxazoline ohne Substituenten in 4-Position (generiert aus Hexan-2-on und Acetophenon) dehydratisierten spontan, was deren Aufreinigung deutlich erschwerte und zu hohen Verlusten führte. Erst nach vollständiger Dehydratisierung mittels Natriumcarbonat-Lösung waren die sauberen Isoxazole **53** und **37** zu isolieren.

Der Einsatz von unsymmetrischen Ketonen wie Hexan-2-on (Tabelle 3, vorletzte Zeile) eröffnet die Frage nach der Regioselektivität der Enolatbildung. Prinzipiell ist die Bildung des thermodynamisch bevorzugten Hex-2-en-2-olats sowie des kinetisch bevorzugten Hex-1-en-2-olats denkbar (Abbildung 43). Unter den gewählten Bedingungen konnte nur das aus dem

kinetisch bevorzugten Enolat generierte 5-Butylisoxazol isoliert werden. Die Regioselektivität der Huisgen-Cycloaddition ist im Falle des kinetisch bevorzugten Hex-1-en-2-olats nach den oben beschriebenen sterischen Kriterien eindeutig festzulegen, sodass das 5-substituierte Isoxazol entsteht. Bei dem thermodynamisch stabileren Enolat (Hex-2-en-2-olat) unterscheiden sich die Substituenten an der Doppelbindung deutlich weniger in ihrer Größe. Da die Huisgen-Cycloaddition hauptsächlich sterisch kontrolliert wird, sind somit aus diesem Enolat zwei Produkte denkbar: 3-Mesityl-4-methyl-5-propylisoxazol sowie 3-Mesityl-5-methyl-4-propylisoxazol. Im Versuch konnte allerdings nur das aus dem kinetisch bevorzugten Enolat generierte Isoxazol **53** nachgewiesen werden.

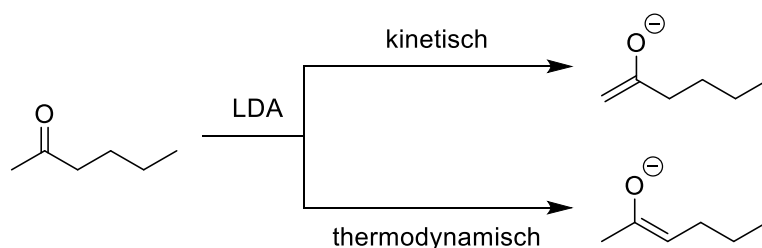
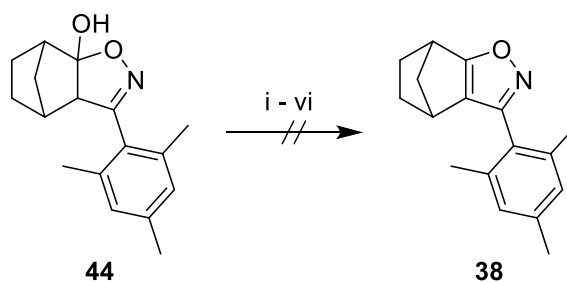


Abbildung 43: Bildung von Enolaten aus Hexan-2-on.

Obwohl unsymmetrisch, ist bei Acetophenon die Richtung der Enolatbildung vorgegeben, da nur ein  $\alpha$ -Kohlenstoff Protonen trägt.

Für Norcampher ist die Richtung der Enolatbildung durch die Bredtsche Regel definiert, welche besagt dass aufgrund der Ringspannung in bicyclischen Kohlenwasserstoffen kleiner Ringgrößen keine Doppelbindung an Brückenkopfatomern liegen kann.

Die beiden 5-Hydroxyisoxazoline **41** und **44** konnten nicht wie beschrieben mit Natriumcarbonat-Lösung dehydratisiert werden um das aromatische Isoxazol zu generieren. Wie bereits erwähnt tritt hier durch den anellierten Fünfring die erhöhte Ringspannung besonders ins Gewicht, welche durch Planarisierung des Isoxazol-Rings entsteht. Daher wurde zunächst versucht, unter stärker basischen Bedingungen mit Natronlauge eine Eliminierung herbeizuführen. Auch im Säuren sollten Alkohole Eliminierungsreaktionen eingehen. Selbst unter dem Einfluss konzentrierter Schwefelsäure<sup>[105]</sup> bleibt **44** unverändert stabil. Auch unter Rückflusssochen in 8 % iger Phosphorsäure<sup>[106]</sup> tritt keine Reaktion auf. Da **44** schlecht wasserlöslich ist, sodass das Reaktionsgemisch als Suspension vorlag, wurde der Versuch in Methanol mit einer höheren Konzentration Phosphorsäure wiederholt. Auch in homogener Lösung konnte keine Umsetzung beobachtet werden. Um die OH-Gruppe in eine bessere Abgangsgruppe zu überführen, wurde **44** mit Triethylamin und Mesylchlorid<sup>[107]</sup> behandelt, der Versuch hatte allerdings ebenfalls keinen Erfolg (Abbildung 44).



- |      |                                       |                               |
|------|---------------------------------------|-------------------------------|
| i)   | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>       | MeOH, 95 °C, 4 h              |
| ii)  | NaOH (6M)                             | MeOH, RT, 48 h                |
| iii) | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (98 %) | RT, 1 h                       |
| iv)  | H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>        | H <sub>2</sub> O, 120 °C, 2 h |
| v)   | H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>        | MeOH, 100 °C, 8 h             |
| vi)  | MsCl, Et <sub>3</sub> N               | EtOAc, 0 °C - RT, 3 h         |

Abbildung 44: Versuche zur Dehydratisierung von **44**.

Mehreren Berichten zufolge ist es nicht möglich, Isoxazoline mit anellierten 5-Ringen zu den entsprechenden Isoxazolen zu oxidieren. Hier sei die Ringspannung aufgrund der planaren Form des Isoxazols schlichtweg zu hoch. Erst ab der Ringgröße von Sechsringen ist eine Oxidation der Isoxazoline möglich<sup>[108-109]</sup>. Kühne *et al.*<sup>[110]</sup> beschreiben dennoch die Synthese eines Isoxazols mit anelliertem Fünfring über eine Hofmann-Eliminierung. Hier wird ebenfalls in einer Huisgen-Cycloaddition der zentrale Isoxazolin-Grundkörper mitsamt Abgangsgruppe aufgebaut. Statt dem zuvor eingesetzten Enolat kommt hier ein Enamin zum Einsatz. Morpholinocyclopenten lässt sich wie gewohnt mit Mesitonitriloxid zum entsprechenden 5-Morpholinoisoxazolin **54** umsetzen. Der Vorschrift von Kühne *et al.*<sup>[110]</sup> folgend wird dieses in Methyljodid drei Tage bei Raumtemperatur gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand, welcher das entstandene quartäre Ammoniumion enthält, wird dann mit Silberoxid verrieben und in einem Sublimator auf 220 °C erhitzt. Bei einem Druck von  $4 \times 10^{-2}$  mbar scheidet sich an der Kondensationsfläche des Sublimators das Produkt ab. In einem ersten Versuch konnte so das Isoxazol **55** in 6 % Ausbeute dargestellt werden. Eine deutliche Verbesserung wurde durch Erhöhung der Reaktionstemperatur bei der Methylierung erreicht. Nach Rückflusskochen des Morpholinoisoxazolins **54** in Methyljodid, anschließendem Verreiben mit Silberoxid und Hitzeeinwirkung am Sublimator entstand **55** in 62 % Ausbeute (Abbildung 45).

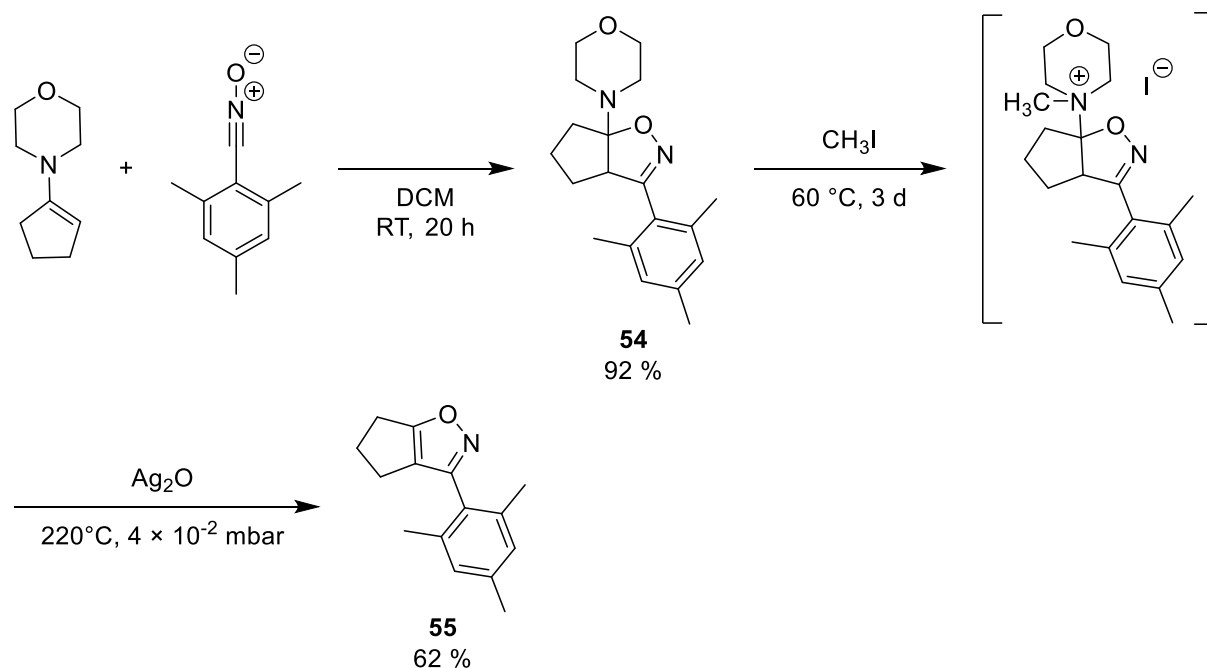


Abbildung 45: Synthese des Isoxazols **55** über Hofmann-Eliminierung.

Analog dazu sollte die Reaktion auch unter Verwendung des Norbornan-Rings versucht werden, um ein exaktes aromatisches Analogon von **SN-2** zu erhalten. Die Synthese des hydrolyseempfindlichen Enamins aus Norcampher und einem Überschuss Trimethylsilylmorpholin in Gegenwart einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure ermöglicht die Synthese ohne Einsatz von Trockenmitteln oder azeotroper Destillation. Als Syntheseprodukte fallen neben dem Enamin Morpholin sowie Hexamethyldisiloxan an<sup>[111]</sup>. Die Kondensation von Norcampher und Morpholin hingegen führt zur Freisetzung einer stöchiometrischen Menge Wasser, welches dann der Reaktion entzogen werden muss<sup>[111]</sup>. Das generierte Enamin ging wie erwartet in guter Ausbeute die Huisgen-Cycloaddition mit Mesitronitroxid zu **56** ein. Die folgende Hofmann-Eliminierung scheiterte jedoch wiederholt (Abbildung 46). In Spuren ließ sich ein Produkt der richtigen Masse isolieren, das NMR-Spektrum der Verbindung war jedoch nicht ausreichend sauber, um eine eindeutige Charakterisierung zu erlauben. Auch in der Literatur lassen sich keine Isoxazole mit anelliertem Norbornan-Ringsystem finden.



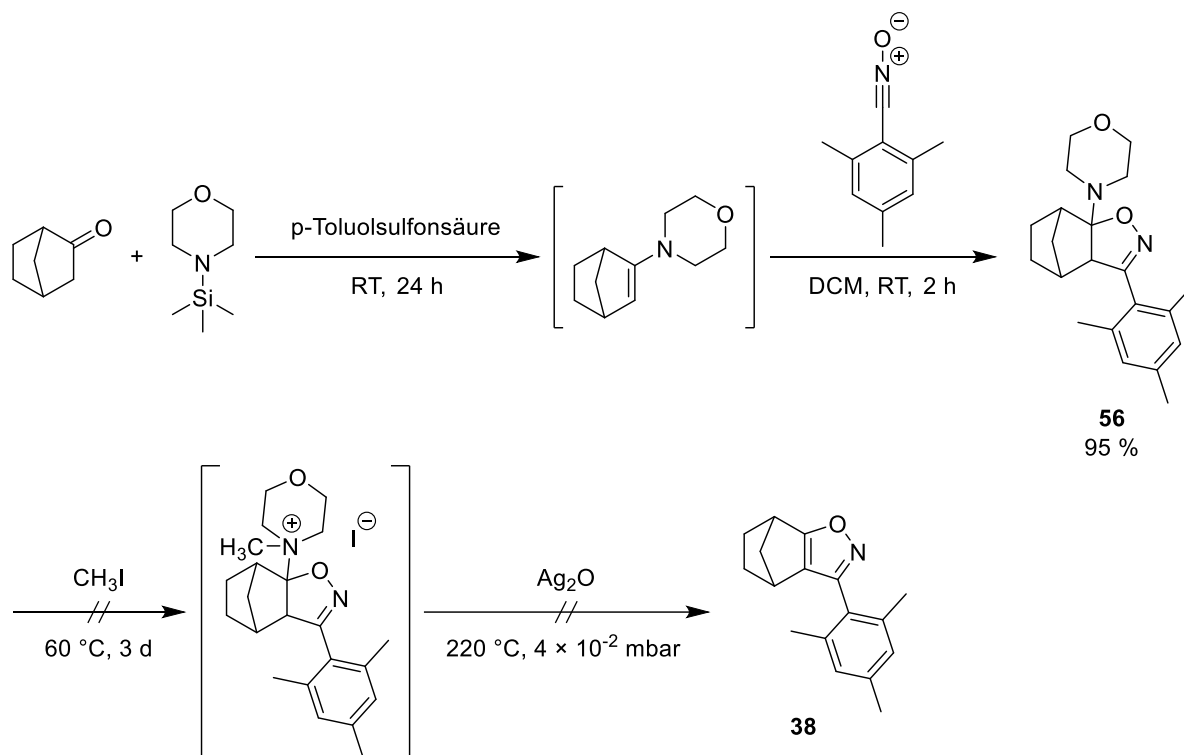


Abbildung 46: Versuch zur Herstellung des Isoxazols **38** durch Hofmann-Eliminierung.

Der oben beschriebene cyclische Thioether **50** (Tabelle 3) eignet sich zur weiteren Variation: Durch Oxidation mit verschiedenen Oxidationsmitteln wie Wasserstoffperoxid<sup>[112-114]</sup>, Monoperoxyphthalsäure<sup>[112]</sup> oder *meta*-Chlorperbenzoesäure<sup>[113-114]</sup> lässt sich das Sulfid zum Sulfoxid sowie zum Sulfon oxidieren. Die gezielte Oxidation zum Sulfoxid **57** erfordert eine genaue Dosierung des Oxidationsmittels. Dennoch lässt sich auch unter Anwendung nur eines Äquivalents Wasserstoffperoxid in geringen Mengen die Bildung des Sulfons **58** nachweisen. Unter mindestens zwei Äquivalenten Oxidationsmittel wird der Thioether **50** quantitativ zum Sulfon **58** oxidiert (Abbildung 47).

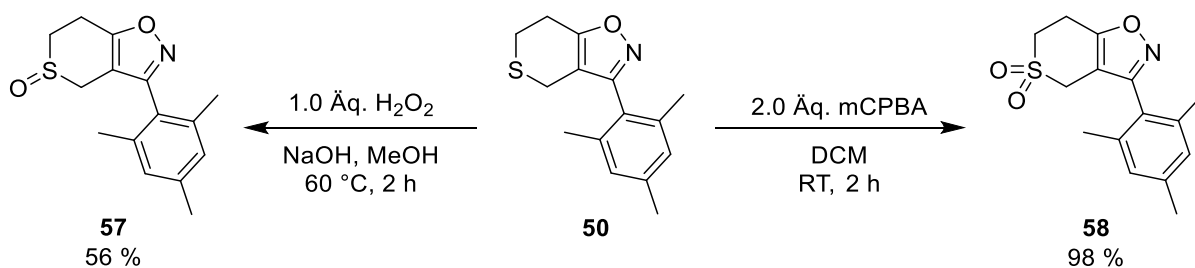


Abbildung 47: Oxidation des Thioethers **50** zum Sulfoxid **57** und Sulfon **58**.

### 3.1.5 Variation des Heterocyclus

#### 3.1.5.1 Isoxazolidin

Um ein gesättigtes Analogon von **SN-2** zu erhalten sollte der Isoxazolin-Ring durch einen Isoxazolidin-Ring ersetzt werden. Geplant war die Synthese ebenfalls über eine Huisgen-Cycloaddition. Dabei sollte ein Nitron als 1,3-Dipol mit dem Dipolarophil Norbornen reagieren.

Die Darstellung des Nitrons **59** gelang nach Vorschrift von Hart *et al.* aus Mesitaldehyd und *N*-Methylhydroxylamin-Hydrochlorid<sup>[57]</sup> in nahezu quantitativer Ausbeute. Die versuchte anschließende Huisgen-Cycloaddition führte allerdings nicht zum Isoxazolidin **60**. Wiederholt konnte lediglich das Edukt-Nitron **59** zurückgewonnen werden (Abbildung 48). Huisgen-Cycloadditionen sind generell nahezu unabhängig von der Polarität des Lösungsmittels. Bei Nitronen, deren Ladungskompensation weniger vollständig ist als bei anderen eingesetzten Dipolen, tritt eine schwache inverse Abhängigkeit auf<sup>[77]</sup>. Somit eignet sich ein apolares Lösungsmittel wie das eingesetzte Toluol besonders gut. Dennoch konnte in Toluol keine Umsetzung beobachtet werden. Der Versuch durch Temperaturerhöhung, den Einsatz der Mikrowelle sowie die Erhöhung des Reaktionsdrucks die Reaktion zu begünstigen führte ebenfalls zu keinerlei Reaktion. Nitrone sind generell deutlich weniger reaktiv als Nitriloxide<sup>[77]</sup>. Auch der positive Effekt der Winkelspannung des Norbornens erlischt bei der Addition an Nitrone als 1,3-Dipole<sup>[77]</sup>. Hinzu kommt im Fall von **59** die starke sterische Hinderung durch die beiden *ortho*-Methylgruppen am Mesitylrest.

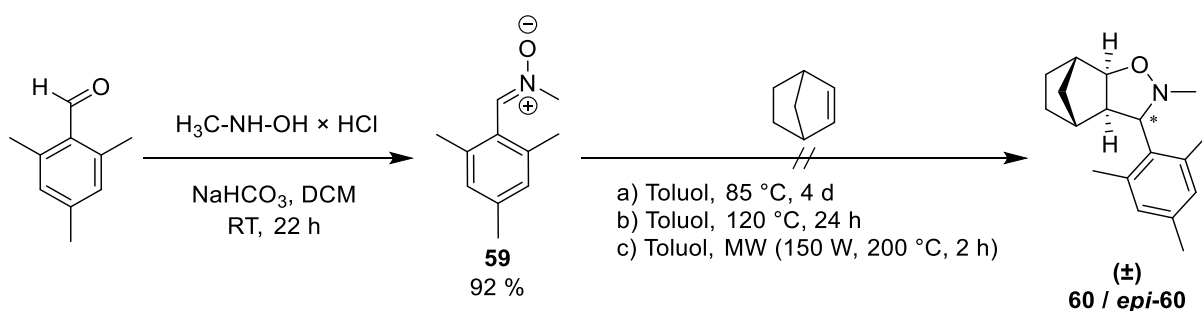


Abbildung 48: Versuche zur Darstellung des Isoxazolidins **60**. Der Stern symbolisiert das zusätzliche Stereozentrum an C-3.

Da die geplante Huisgen-Cycloaddition nicht zum gewünschten Isoxazolidin führte, wurde eine alternative Synthesestrategie erarbeitet: Ausgehend von der bereits in Absatz 3.1.1 dargestellten Leitstruktur **SN-2** sollte das gesättigte Analogon durch Reduktion dargestellt werden. Cerri *et al.* beschreiben die Umsetzung eines Isoxazolins zu einem *N*-Methylisoxazolidin durch *N*-Methylierung mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat (Meerwein-Salz) und anschließende Reduktion des entstandenen quartären Ammoniumions mit

Natriumborhydrid<sup>[115]</sup>. Diesem Vorgehen folgend wurde **SN-2** in trockenem Nitromethan mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat versetzt und bei Raumtemperatur gerührt bis kein Isoxazolin mehr nachweisbar war. Anschließend sollte in ethanolischer Lösung unter sukzessiver Zugabe eines Überschusses Natriumborhydrid die Reduktion erfolgen. Stattdessen trat starke Gasentwicklung auf. Eine Umsetzung konnte nicht beobachtet werden. Deshalb wurde auf das von Cerri *et al.*<sup>[115]</sup> vorgeschlagene alternative Lösungsmittel gewechselt und die Reduktion in Dichlormethan durchgeführt. Nach einer Stunde Reaktionszeit konnte das Isoxazolidin **60** in 72 % Ausbeute isoliert werden (Abbildung 49).

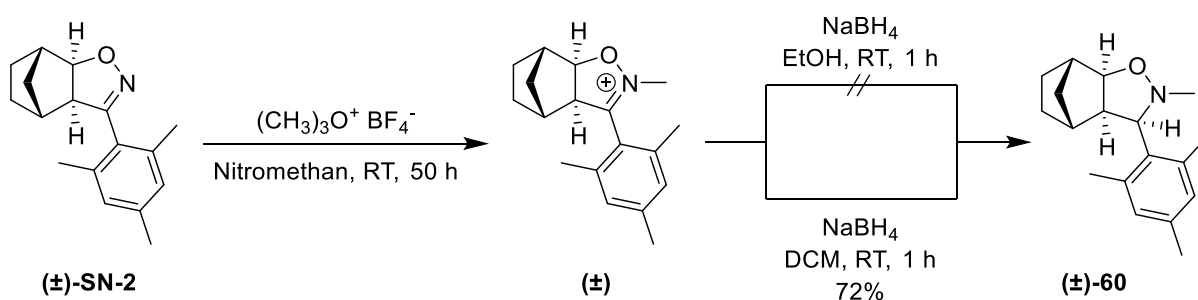
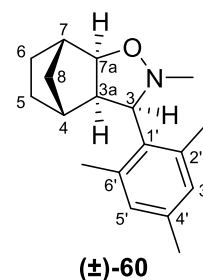


Abbildung 49: Synthese des gesättigten Isoxazolidins **60** durch *N*-Methylierung und Reduktion von **SN-2**.

Vorteil der neuen Syntheseroute ist außerdem die Stereospezifität. Die ursprünglich angedachte Methode über eine Huisgen-Cycloaddition hätte laut Literatur zur Generierung von Epimeren führen sollen. Die Stellung der beiden Stereozentren an C-4 und C-5 des Isoxazolidins zueinander ergibt sich zwingend aus der *syn*-Addition des 1,3-Dipols an die Doppelbindung des *cis*-konfigurierten Olefins. Bei der Addition des Nitrons entsteht zusätzlich ein neues Stereozentrum an C-3. An diesem zusätzlichen Stereozentrum ist die Reaktivität nicht festgelegt was zur Bildung von Epimeren führt<sup>[50, 59]</sup>.

Durch Methylierung und nachfolgende Reduktion des Ammoniumions bleibt die Stereochemie des Isoxazolins **SN-2**, also die *exo*-Konfiguration an C-3a, C-4, C-7 und C-7a erhalten. Der Angriff des Natriumborhydrid erfolgt dann zu 100 % stereoselektiv von der sterisch weniger gehinderten Seite<sup>[115]</sup>. Somit entsteht ausschließlich das Isoxazolidin **60**, in dem das durch Reduktion neu eingeführte H-Atom am Stereozentrum C-3 *cis* zu den H-Atomen an den schon vorher vorhandenen Stereozentren an C-3a und C-7a steht. Die *cis*-Stellung dieser drei H-Atome zueinander konnte außerdem durch ein NOE (nuclear Overhauser effect)-Experiment belegt werden. Bei selektiver Anregung der 3a-H Resonanz konnte im NOE-Experiment eine Resonanz der Protonen an Position 3 und 7a detektiert werden (vgl. Abbildung 50). Dies belegt die räumliche Nähe und somit die *cis*-Stellung aller drei Protonen zueinander. Außerdem sprechen die Protonen an C-4 und der Methylgruppe an C-6' durch ihre räumliche Nähe auf Anregung der 3a-H-Resonanz an (Abbildung 50).



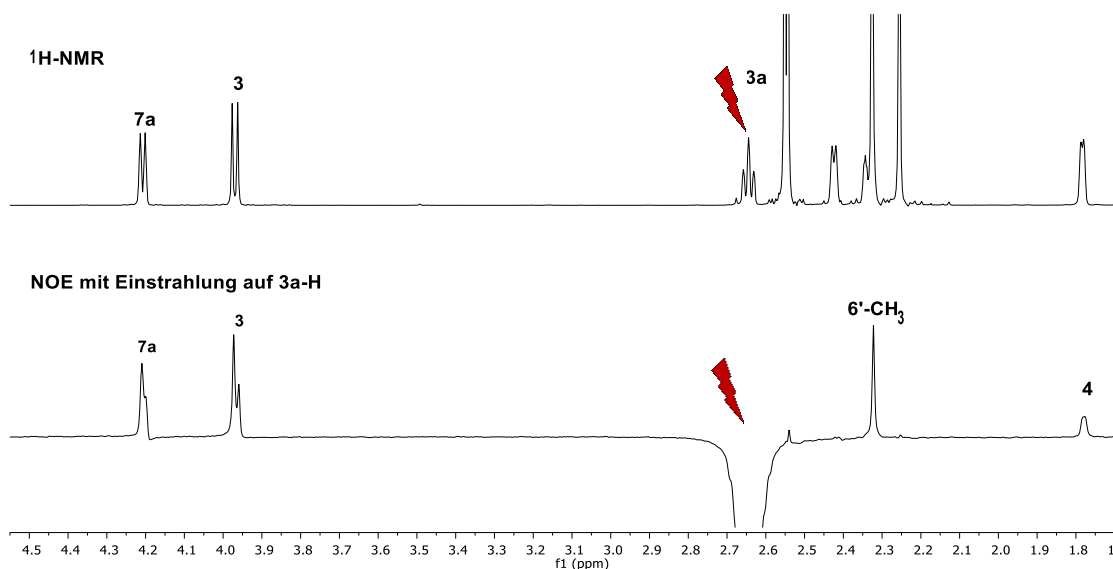


Abbildung 50: NOE Experiment zur Bestimmung der relativen Konfiguration. Oben:  $^1\text{H-NMR}$  der Verbindung **60**. Unten: NOE-Experiment bei selektiver Anregung der 3a-H Resonanz.

### 3.1.5.2 Inverses Isoxazol

Es sollte ferner ein **SN-2** Analogon dargestellt werden, welches ein Isoxazol als zentralen Heterocyclus enthält, in dem jedoch die Positionen des Stickstoff- und Sauerstoffatoms vertauscht sind. Zum „Austausch“ der Heteroatome im Isoxazol stehen zwei Syntheserouten, welche das Isoxazol invers neu aufbauen, zur Auswahl (vgl. Abschnitt 2.2.1 Synthesep lanung **SN-2** Analoga). Da der Neuaufbau des Isoxazolins über ein  $\beta$ -Diketon und Hydroxylamin zu einem Gemisch beider möglicher Isomere führt<sup>[62-63, 116]</sup>, fiel die Wahl auf die von Beam *et al.*<sup>[62]</sup> beschriebene Syntheseroute über ein Oximdilithiumsalz. In Abschnitt 3.1.4 wurde bereits gezeigt, dass die Bildung aromatischer Isoxazole mit anelliertem Norbornan-Ringsystem nicht möglich ist. Außerdem funktioniert die gewählte Syntheseroute mit anellierten Fünfringen am aufzubauenden Isoxazol nur mit unsubstituiertem Benzolring<sup>[64]</sup>, an dessen Stelle sich hier in Analogie zu **SN-2** allerdings ein sperriger Mesitylrest befinden soll. Als naheliegende vielversprechende Alternative wurde ein anellierter Cyclohexan-Ring (also im Vergleich zum Norbornan ohne Methylenbrücke) gewählt. Die Synthese verläuft dann über Cyclohexanonoxim, aus welchem das Dilithiumsalz generiert wird. Nach Kondensation mit einem aromatischen Ester wird unter anschließender Säurebehandlung das aromatische Isoxazol **61** generiert (Abbildung 51).

Der zur Kopplung benötigte Mesitylsäuremethylester muss zunächst aus Mesitylsäure aufgebaut werden. Aufgrund der starken sterischen Hinderung durch die Methylgruppen ist der nucleophile Angriff von Methanol über eine tetraedrische Zwischenstufe nicht möglich<sup>[117]</sup>. Nach einer Methode von Chakraborti *et al.*<sup>[117]</sup> konnte Mesitylsäure mit Lithiumhydroxid deprotoniert und das Carboxylat mit Dimethylsulfat alkyliert werden. Unter Verwendung dieses

Mesitylsäuremethylesters und der zuvor beschriebenen Synthese entstand das inverse Isoxazol **61** in guter Ausbeute (Abbildung 51).

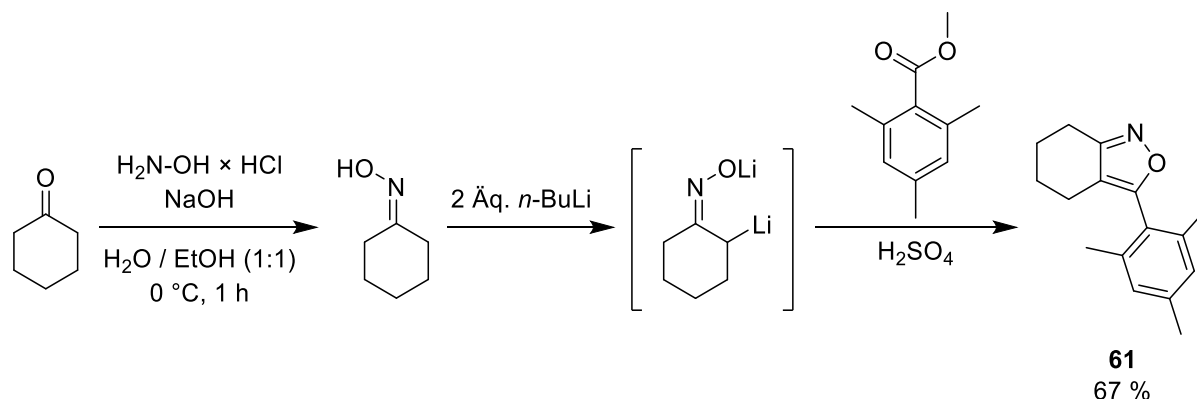


Abbildung 51: Synthese des inversen **SN-2** Analogons **61**.

### 3.1.5.3 Isothiazol

Die Darstellung des Isothiazol-Analogons von **SN-2** sollte durch Ringtransformation aus dem zuvor in Abschnitt 3.1.4 dargestellten Isoxazol **40** erfolgen. Die Synthese funktionierte wie geplant in quantitativer Ausbeute. Der Isoxazolring von **40** lässt sich durch Hydrieren in alkalischer Lösung<sup>[118]</sup> öffnen. Die Spaltung der N-O Bindung erfolgt dabei ohne jegliche Nebenreaktionen, sodass nach Abfiltrieren des Katalysators und Neutralisation der Lösung das saubere *cis*-Enaminoketon **62** ohne weitere Aufreinigung extrahiert werden konnte. Das Enaminoketon **62** kondensiert dann mit Phosphorpentasulfid<sup>[66]</sup> zum Isothiazolin, welches *in situ* durch *p*-Chloranil<sup>[66]</sup> zum Isothiazol **63** oxidiert wird (Abbildung 52).

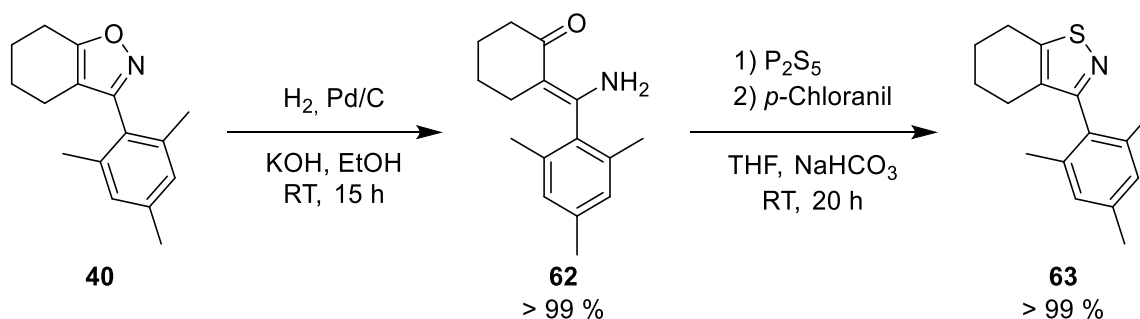


Abbildung 52: Synthese des Isothiazols **63** durch Ringtransformation aus dem Isoxazol **40**.

#### 3.1.5.4 Triazol / Triazolin

Das Triazol-Analogon von **SN-2** sollte durch eine Huisgen-Cycloaddition dargestellt werden. Als 1,3-Dipol sollte dabei das Azid **64** fungieren. Dessen Darstellung gelang wie zuvor von Brown *et al.* beschrieben ausgehend von Mesitylamin in einer one-pot Synthese<sup>[60]</sup>. Die Cycloaddition mit Cyclohexanon in DMSO unter Zusatz von Pyrrolidin<sup>[61]</sup> brachte jedoch nicht das gewünschte Triazol **65** hervor. Im Sinne einer Organokatalyse sollten Pyrrolidin und Cyclohexanon zum Enamin reagieren. Dessen Doppelbindung sollte dann 1,3-dipolare Cycloadditionen eingehen und das gebildete Triazolin unter Abspaltung des als Katalysator dienenden Pyrrolidins aromatisieren. Belkheira *et al.*<sup>[119]</sup> testeten verschiedene Bedingungen und Amine als Organokatalysatoren in Cycloadditionen und beschreiben ebenfalls keine Umsetzung nicht aktivierter Ketone mit Pyrrolidin (nur aktivierte Ketone wie  $\beta$ -Ketoester oder  $\beta$ -Diketone gaben die Reaktion). Mit L-Prolin als aktivierendem Katalysator ist laut Ihnen jedoch eine gute Umsetzung möglich<sup>[119]</sup>. Abbildung 53 zeigt den Mechanismus der Organokatalyse. Auch unter den von Belkheira *et al.*<sup>[119]</sup> bevorzugten Bedingungen mit L-Prolin konnte mit dem Azid **64** keine Umsetzung mit Cyclohexanon beobachtet werden (Abbildung 54 i und ii).

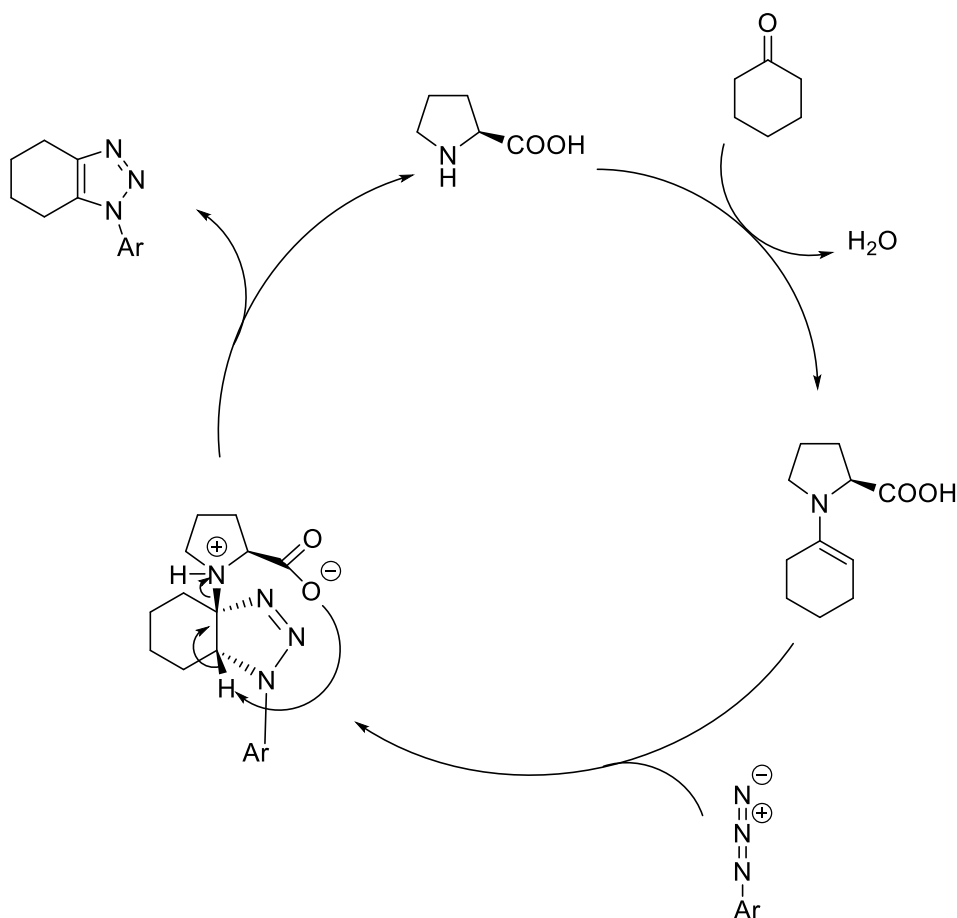


Abbildung 53: Mechanismus der Cycloaddition von Arylaziden mit einem Cyclohexanon unter Organokatalyse durch L-Prolin<sup>[119]</sup>.

Es wurde daher versucht, das aromatische Triazol **65** analog zur zuvor optimierten Synthese aromatischer Isoxazole durch Cycloaddition darzustellen und somit als Dipolarophil statt des durch Organokatalyse erzeugten Enamins ein Enolat einzusetzen. Unter Verwendung des Azids **64** als 1,3-Dipol anstelle des Nitriloxids sollte die Synthese ansonsten analog ablaufen. Aus Cyclohexanon sollte *in situ* durch Deprotonierung mit LDA das Enolat generiert werden, welches als Dipolarophil die Cycloaddition eingeht. Dabei sollte ein 5-Hydroxytriazolin entstehen, welches durch Dehydratisierung aromatisiert. Es konnte jedoch erneut weder das 5-Hydroxytriazolin noch das aromatische Triazol **65** nachgewiesen werden (Abbildung 54 iii).

Schon Huisgen beschrieb, dass Azide deutlich weniger reaktiv sind als Nitriloxide<sup>[77]</sup>. Daher wurde in einem letzten Versuch das Azid **64** mit dem durch Ringspannung reaktiveren Dipolarophil Norbornen umgesetzt. Hier gelang schließlich die Cycloaddition zum Triazolin **66** (Abbildung 54 unten).

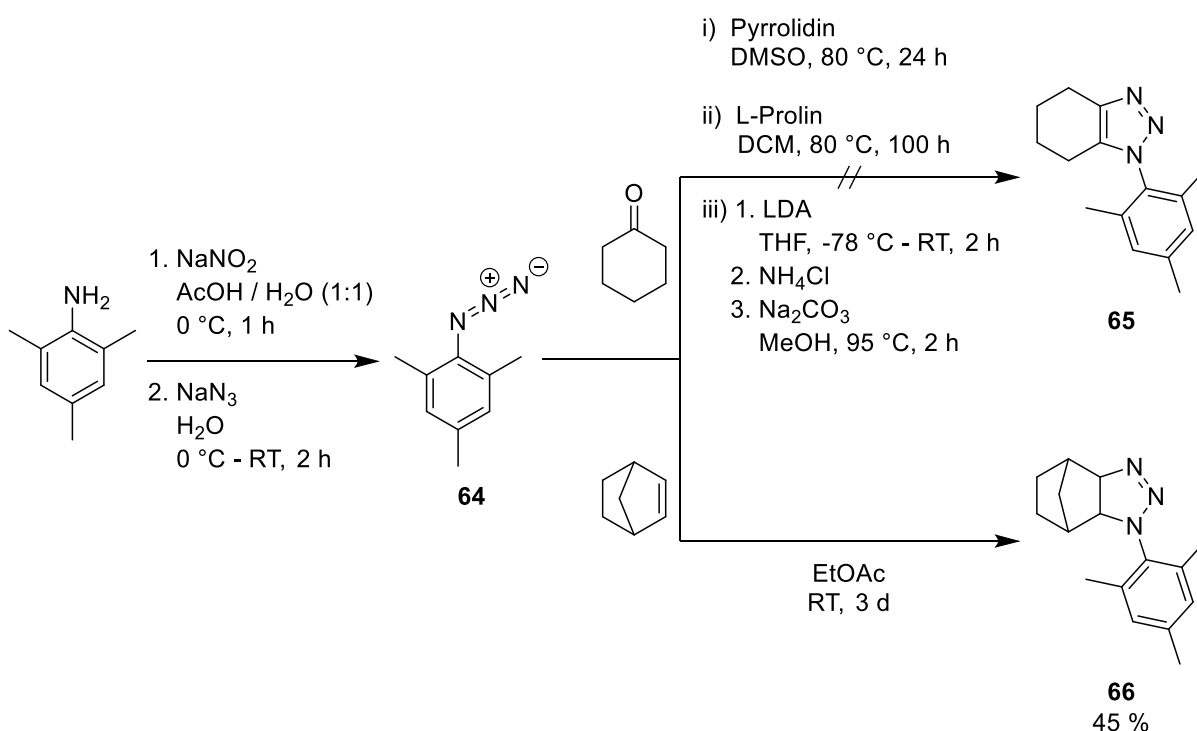
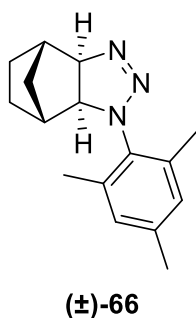


Abbildung 54: Versuche zur Synthese der Triazol- bzw. Triazolin-Analoga von **SN-2**.



Verbindung **66** weist wie die Leitstruktur **SN-2** vier Stereozentren an den Anellierungsstellen und den Brückenkopfatom auf. Hier verhält es sich identisch zur Leitstruktur und bildet ein *exo*-konfiguriertes Racemat. Die Zuordnung der Stereochemie sowie der einzelnen NMR-Signale wird von Banert *et al.*<sup>[120]</sup> bestätigt. Diese Arbeitsgruppe untersuchte verschiedene andere 4,5-Dihydro-1*H*-1,2,3-triazole welche sie durch Cycloaddition aus Alkyl- und Arylaziden und Norbornen gewannen. Die NMR-Daten des

Norbornan-Ringsystems, insbesondere der fraglichen Stereozentren ihrer Verbindungen stimmen mit denen von **66** überein.

### 3.1.5.5 Pyrazol / Pyrazolin

Geplant war außerdem die Darstellung eines **SN-2** Analogons mit zentralem Pyrazol bzw. Pyrazolin-Ring wie in Abschnitt 2.2.1 Syntheseplanung **SN-2** Analoga gezeigt. Die Synthese sollte über ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton führen, welches mit Hydrazin zum Pyrazolin kondensiert. Dieses sollte im Anschluss durch Oxidationsmittel wie DDQ aromatisiert werden. Da sowohl der Ringschluss zum Pyrazolin als auch die geplante Aromatisierung mit anelliertem Norbornan-System durch die hohe Ringspannung erschwert sind, sollte zunächst wieder ein **SN-2** Analogon ohne Methylenbrücke dargestellt werden. Bereits die initiale Aldolkondensation von Cyclohexanon und Mesitylaldehyd bereitete einige Schwierigkeiten. So ergab die Synthese nach Smith *et al.*<sup>[121]</sup> neben dem gewünschten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **67** das Diaddukt **68** (Abbildung 55). Das Auftreten der doppelten Aldolkondensation an einem Ketonmolekül ist bei dem symmetrischen Keton mit zwei freien  $\alpha$ -Positionen nicht verwunderlich. Kowalski *et al.* beschreiben die konkurrierende Mehrfachkondensation mit dem stark sterisch gehinderten Mesitylaldehyd, selbst unter Einsatz nur eines Äquivalents Aldehyd, als die Hauptreaktion<sup>[122]</sup>. Das in mäßiger Ausbeute erhaltene  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **67** sollte nach der Methode von Nakhai *et al.*<sup>[65]</sup> umgesetzt werden. Hierbei sollte eine Kondensation mit Hydrazin das Pyrazolin geben, welches ohne vorherige Aufreinigung mit DDQ zum Pyrazol **69** dehydriert werden sollte. Es konnten im Reaktionsansatz aber weder das Pyrazolin noch das Pyrazol **69** nachgewiesen werden (Abbildung 55).

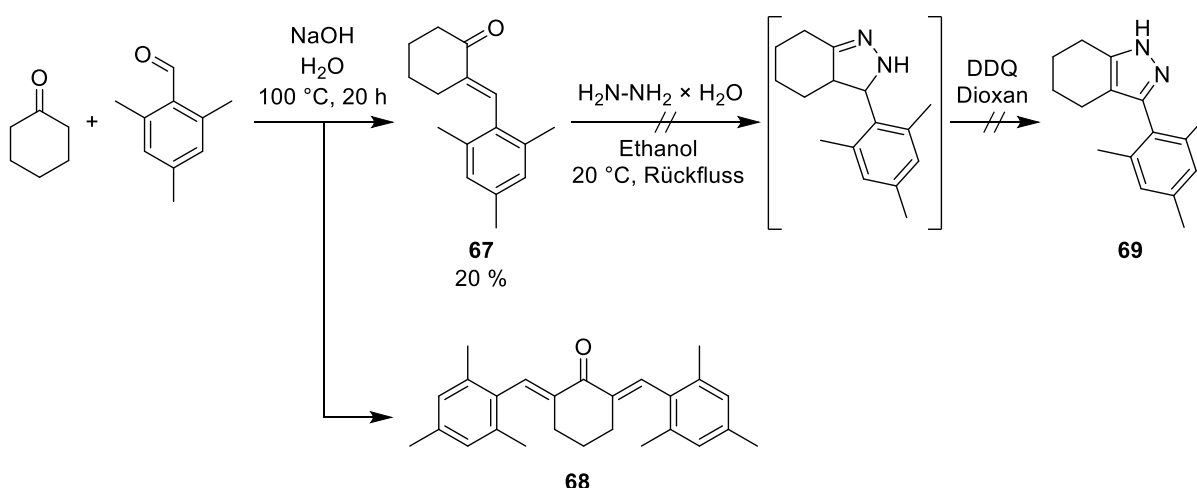


Abbildung 55: Versuchte Synthese des Pyrazol-Analogon von **SN-2** über ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton.

Da die Ringtransformation vom Isoxazol **40** zum Isothiazol **63** derart gut und quantitativ verlief (Abschnitt 3.1.5.3), wurde versucht durch eine analoge Ringtransformation auch ein Pyrazol-



Analogon von **SN-2** darzustellen. Das durch Hydrieren des Isoxazols **40** generierte Enaminoketon **62** sollte mit Hydrazin direkt zum aromatischen Pyrazol kondensiert werden. Der Ringschluss mit Hydrazinhydrat zum Pyrazol **69** wurde nach diversen Literaturmethoden<sup>[123-125]</sup> in verschiedenen Lösungsmitteln (Dimethylsulfoxid, Methanol, Acetonitril) versucht (Abbildung 56). Es konnte jedoch kein erneuter Ringschluss beobachtet werden. Auch in einem lösungsmittelfreien Ansatz nach Aufziehen der Reagenzien auf Montmorillonit K10 und Ultraschallbehandlung<sup>[125]</sup> war keine Umsetzung zu beobachten.

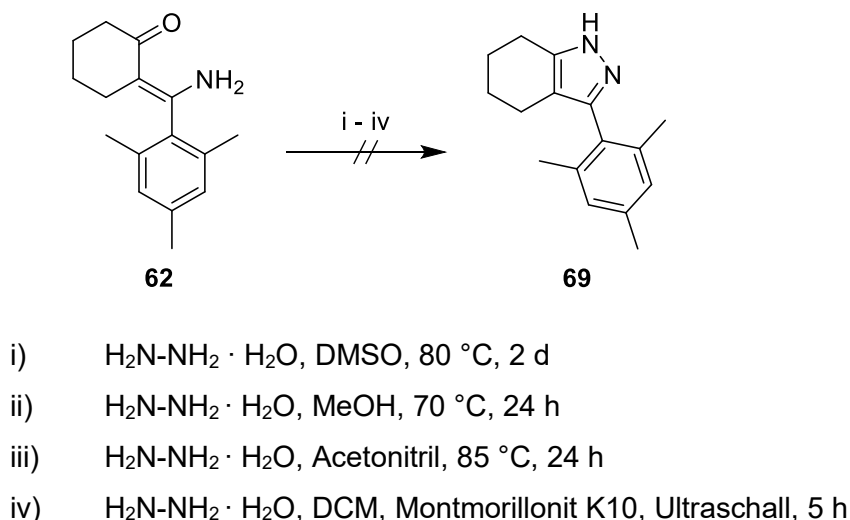


Abbildung 56: Versuche zur Darstellung des Pyrazols **69** aus dem Enaminoketon **62**.

Nach Sviridov *et al.* soll die Ringtransformation auch in einem Schritt aus Isoxazolen das entsprechende Pyrazol liefern<sup>[124]</sup>. In der Hoffnung, das *in situ* generierte Enaminoketon sei etwas reaktiver wurde auch diese one-pot Reaktion versucht. Hierbei wird die N-O Bindung des Isoxazols mit Raney-Nickel und Hydrazin als Wasserstoffquelle (im Sinne einer Transferhydrierung) reaktiv gespalten. Der Überschuss Hydrazin soll dann direkt mit dem generierten Enaminoketon den Ringschluss zum Pyrazol eingehen. Unter Verwendung des Isoxazols **40** konnte jedoch lediglich das reduzierte, ringgeöffnete Enaminoketon **62** isoliert werden. Der Ringschluss zum Pyrazol fand auch hier nicht statt (Abbildung 57).

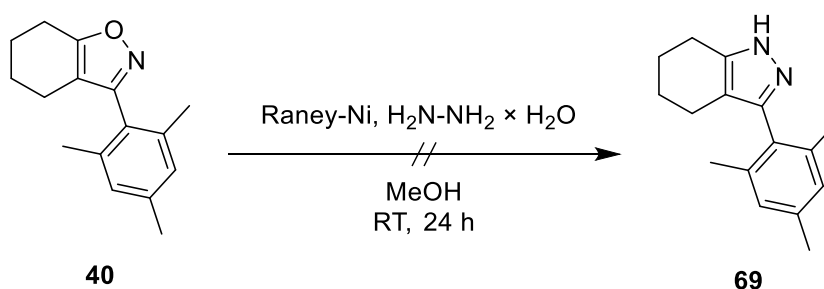


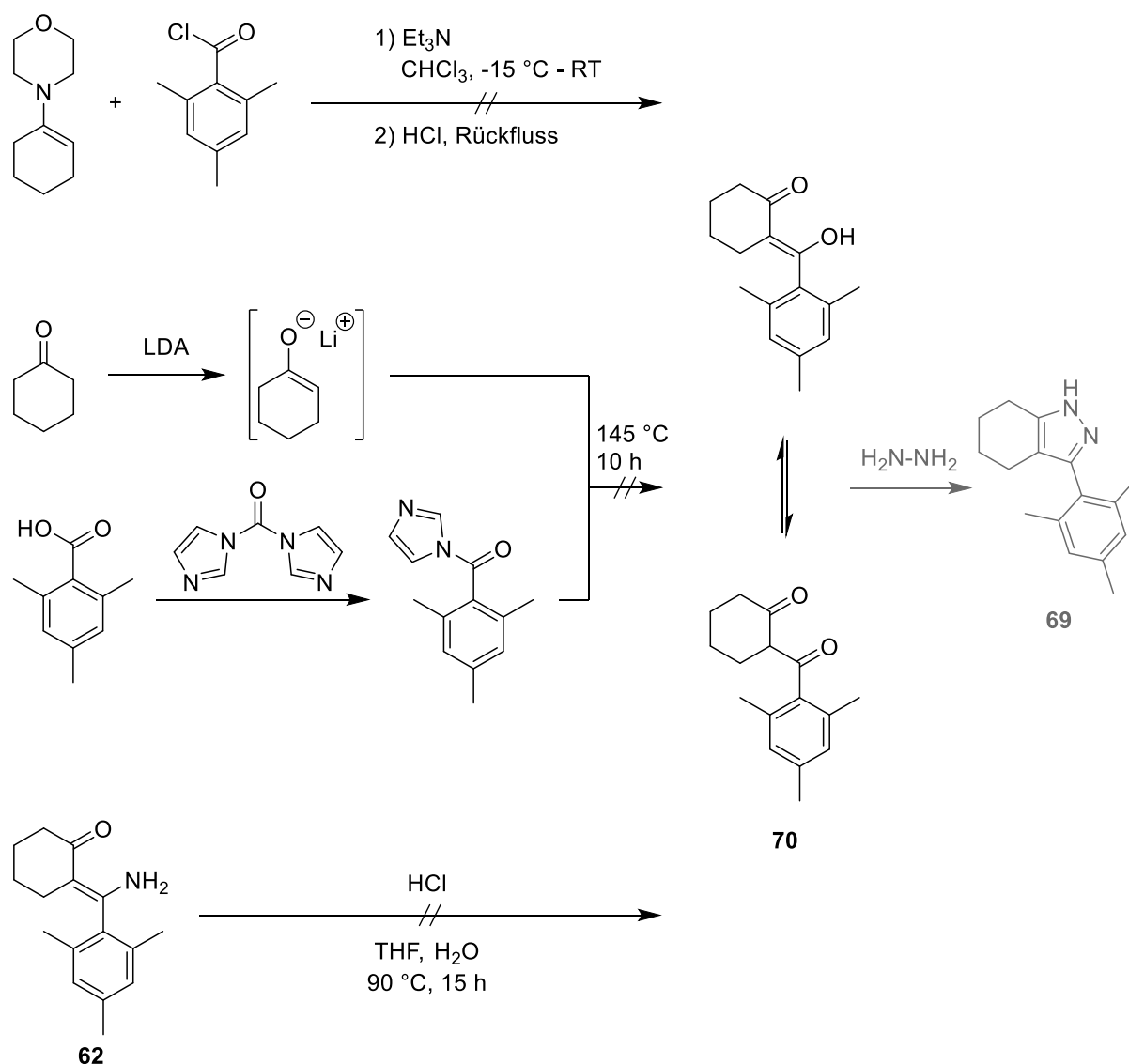
Abbildung 57: Versuch zur direkten Ringtransformation des Isoxazols **40** zum Pyrazol **69**.

Kovganko *et al.* beschreiben ebenfalls eine Ringtransformation von Isoxazolen zu Pyrazolen<sup>[126]</sup>. Nach reduktiver Öffnung des Isoxazols zum Enaminoketon bauen die Autoren einen Hydrolyseschritt ein, um die entstandenen Enaminoketone zu  $\beta$ -Diketonen umzusetzen. Ihnen zufolge verläuft der Ringschluss zu Pyrazolen über  $\beta$ -Diketone effektiver als über Enaminoketone<sup>[126]</sup>. Deshalb sollte das entsprechende  $\beta$ -Diketon **70** generiert werden, um dieses wiederum mit Hydrazin zum Pyrazol **69** umsetzen zu können (Abbildung 58).

Nach Fos *et al.* ist die Synthese von  $\beta$ -Diketonen aus von Ketonen abgeleiteten Enaminen und Säurechloriden möglich<sup>[64]</sup>. Die Darstellung eines Enamins aus Cyclohexanon und Morpholin gelang exakt nach Vorschrift von Hünig *et al.*<sup>[127]</sup> Auch das Säurechlorid der Mesitylsäure konnte problemlos mit Thionylchlorid dargestellt werden<sup>[128]</sup>. Die folgende Acylierung des Morpholinocyclohexens lieferte zwar ein sauberes Produkt, welches laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum die zum  $\beta$ -Diketon **70** passenden Signale aufweist, im <sup>13</sup>C-NMR jedoch die Carbonyl-Kohlenstoffe vermissen lässt. Auch die Masse des  $\beta$ -Diketons konnte nicht zugeordnet werden (Abbildung 58 oben).

In einem zweiten Anlauf wurde die Kopplung über das Enolat des Cyclohexanons statt über das Enamin versucht. Als Kopplungspartner diente wiederum Mesitylsäure, welche nun nach Pinna *et al.*<sup>[116]</sup> mit 1,1-Carbonyldiimidazol aktiviert wurde. Nach tropfenweiser Zugabe der aktivierten Säure zur Enolat-Lösung und Rückflussskochen konnte nach wässriger Aufarbeitung lediglich die Carbonsäure zurückgewonnen werden (Abbildung 58 mitte).

Inspiziert von Kovganko *et al.* sollte das bereits vorhandene Enaminoketon **62** zum  $\beta$ -Diketon hydrolysiert werden. Die Hydrolyse sollte durch einfaches Rückflussskochen in THF mit verdünnter Salzsäure erreicht werden. Nach 15 Stunden konnte jedoch auch in diesem Versuch lediglich das eingesetzte Enaminoketon **62** isoliert werden (Abbildung 58 unten).

Abbildung 58: Versuche zur Darstellung des Pyrazols **69** über das  $\beta$ -Diketon **70**.

Letztendlich bestand die Möglichkeit zur Generierung eines Pyrazols bzw. Pyrazolins im Neuaufbau über die bewährte Huisgen-Cycloaddition. Um dabei ein Pyrazol zu generieren musste von einem Aryldiazomethan als 1,3-Dipol ausgegangen werden. Wulfman *et al.*<sup>[129]</sup> beschrieben bereits die Darstellung des Mesityldiazomethans. Die Synthese verläuft analog einer Bamford-Stevens-Reaktion über das Tosylhydrazon **71**. Durch Natronlauge wird das Hydrazon deprotoniert. Die Abspaltung des Tosylrestes als Tolylsulfinat liefert dann das Aryldiazomethan **72**. Auf diesem Weg konnte Mesityldiazomethan (**72**) dargestellt werden, welches ohne weitere Aufarbeitung der Huisgen-Cycloaddition unterzogen wurde. Je ein Teil der Mesityldiazomethan-Lösung wurde mit Morphinocyclohexen bzw. Norbornen versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Aus dem Ansatz mit Morphinocyclohexen sollte das entsprechende Pyrazolinderivat samt Abgangsgruppe entstehen, welches im Nachhinein unter Abspaltung von Morphin zu aromatisieren wäre. Aus diesem Ansatz konnten aber weder das Morphinocyclohexen-Pyrazolin noch das aromatische Pyrazol isoliert werden. Unter

Verwendung von Norbornen als stärkerem Dienophil gelang die Synthese von **73** als Pyrazolin-Analogon von **SN-2** (Abbildung 59). Dass lediglich das ringgespannte Norbornen die Cycloaddition mit Mesityldiazomethan eingeht hatte Huisgen bereits 1963 vorausgesagt: „Gewöhnliche, nichtkonjugierte Alkene sind übrigens reaktionsträge gegenüber Diazoalkanen.“<sup>[77]</sup>

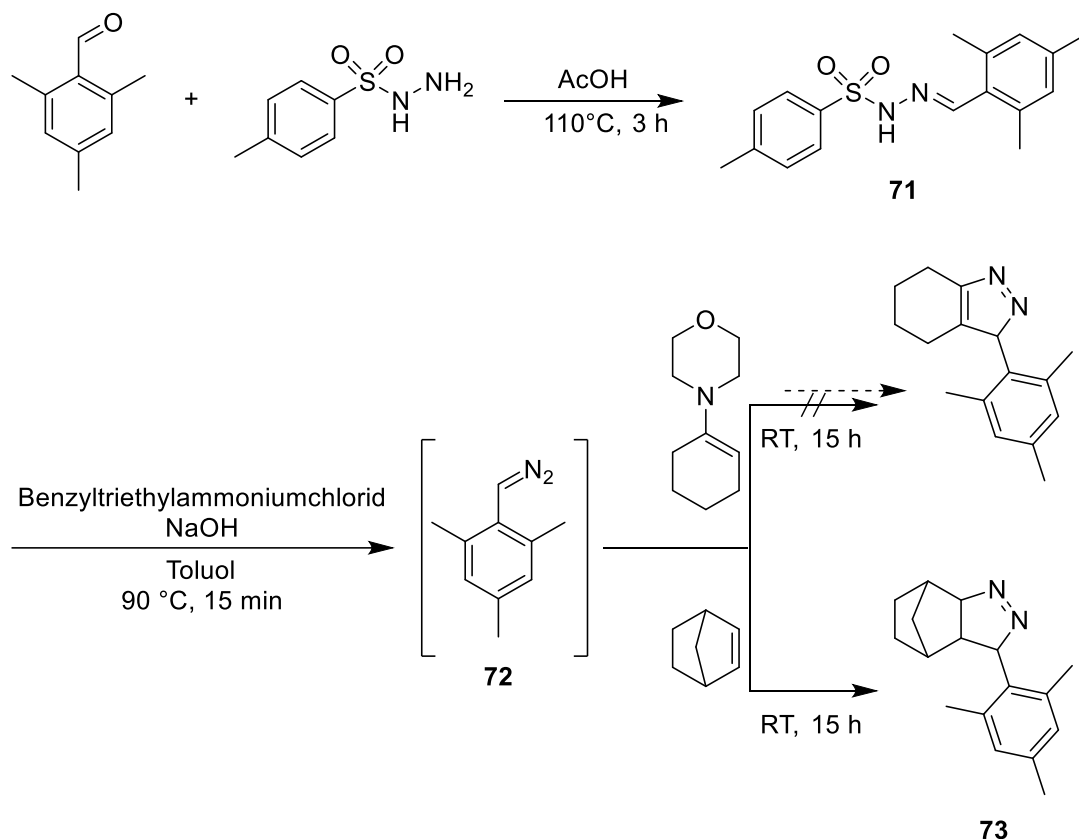
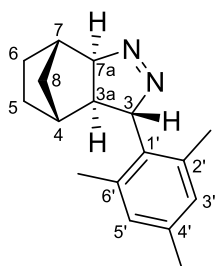


Abbildung 59: Synthese des Pyrazolin-Analogons **73** von **SN-2** über eine Huisgen-Cycloaddition.



**(±)-73**

Auch das Pyrazolin **73** weist Stereozentren auf. Die Stereozentren an den Anellierungsstellen (C-3a und C-7a) sowie an den Brückenköpfen (C-4 und C-7) resultieren aus der 1,3-dipolaren Cycloaddition von Norbornen und weisen dieselben Eigenschaften auf wie zuvor beschrieben (Absatz 3.1.1). Die Huisgen-Addition an eine Doppelbindung verläuft immer als *cis*-Addition; Verwendung von Norbornen als Olefin führt zu *exo*-Produkten.

Verbindung **73** weist zudem noch ein weiteres Stereozentrum an C-3 auf. Die relative Konfiguration dieses Stereozentrums zu den anderen ist deshalb speziell zu bestimmen. Das NMR-Spektrum der Verbindung weist nur einen einfachen Signalsatz auf, was auf das Vorliegen von Enantiomeren schließen lässt. Demnach ist die relative Konfiguration des zusätzlichen Stereozentrums an C-3 zu den anderen Stereozentren eindeutig definiert. Würden an C-3 beide Konfigurationen unabhängig von den anderen im

Molekül vorkommenden Stereozentren vorliegen, führte dies zu Diastereomeren, welche im NMR-Spektrum einen doppelten Signalsatz aufweisen.

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum koppeln die Protonen 3-H und 3a-H miteinander mit einer Kopplungskonstante von  $J_{3\text{-H},3\text{a-H}} = 5.1 \text{ Hz}$ . Da die Kopplungskonstante gemäß der Karplus-Beziehung vom Diederwinkel abhängt, lässt sich die relative Konfiguration anhand von Kopplungskonstante und Diederwinkeln bestimmen.

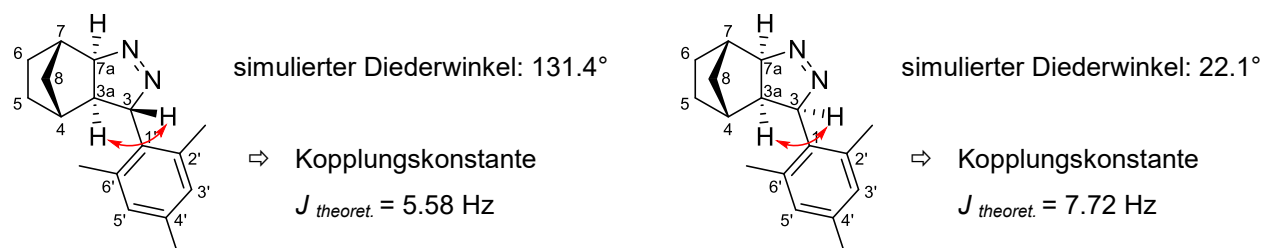


Abbildung 60: Simulierte Diederwinkel und daraus berechnete theoretische Kopplungskonstanten für beide mögliche Isomere von **73**.

Die mit Chem3D (ChemOffice Professional 16.0, Firma PerkinElmer, Waltham, USA) simulierten Diederwinkel der beiden möglichen Isomere unterscheiden sich merklich. Bei Vorliegen der Stereozentren in *cis*-Konfiguration ist der resultierende Diederwinkel mit  $22.1^\circ$  gegenüber den  $131.4^\circ$  in der *trans*-Konfiguration sehr klein. Dies macht sich auch in den daraus resultierenden berechneten Kopplungskonstanten<sup>[102]</sup> bemerkbar. Die berechnete Kopplungskonstante für das *trans*-Isomer liegt mit  $J_{\text{theoretisch}} = 5.58 \text{ Hz}$  nahe der experimentell bestimmten mit  $J_{\text{experimentell}} = 5.1 \text{ Hz}$ . Abbildung 60 zeigt die beiden möglichen isomeren Formen des Pyrazolins mit den simulierten Diederwinkeln und den daraus resultierenden berechneten Kopplungskonstanten. Diese Simulation weist auf das Vorliegen der *trans*-Konfiguration der Stereozentren an C-3 und C-3a hin.

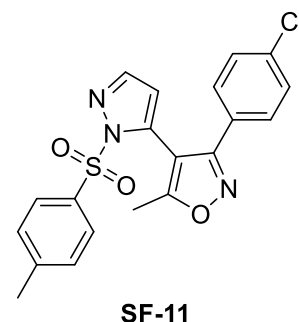
Durch ein NOE-Experiment ließ sich diese These bestätigen. Bei Anregung der 3-H bzw. der 3a-H Resonanz tritt keine Kopplung zum jeweils anderen Proton auf. Dies bestätigt, dass sich die Protonen 3-H und 3a-H nicht in räumlicher Nähe zueinander befinden und weist demnach ebenfalls auf die *trans*-Konfiguration hin. Die korrekte Bezeichnung des Pyrazolins **73** ist somit (3*RS*,3a*RS*,4*SR*,7*RS*,7a*SR*)-3-Mesityl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3*H*-4,7-methanoindazol wie oben dargestellt.

## 3.2 SF-11 und SF-11 Analoga

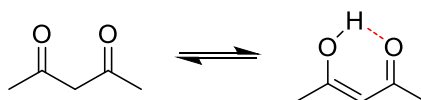
Zur Verifizierung der biologischen Aktivität des Hits aus dem Hochdurchsatzscreening und um die Aktivitäten der Analoga in Relation setzen zu können sollte zunächst die Verbindung **SF-11** nachsynthetisiert werden. Im Anschluss war die Variation der Substituenten sowie des Substitutionsmusters des Pyrazolrings geplant. Für die Verbindung **SF-11** war lediglich die biologische Aktivität zur Öffnung des TRPML3-Ionenkanals bekannt. Details zur Synthese sowie analytische Daten lagen jedoch nicht vor, da die Substanz der kommerziellen Substanzbibliothek des NIH Molecular Libraries Small Molecule Repository (MLSMR, USA) entstammt, in der keinerlei Details zur Chemie publiziert sind.

### 3.2.1 Synthese der Leitstruktur SF-11

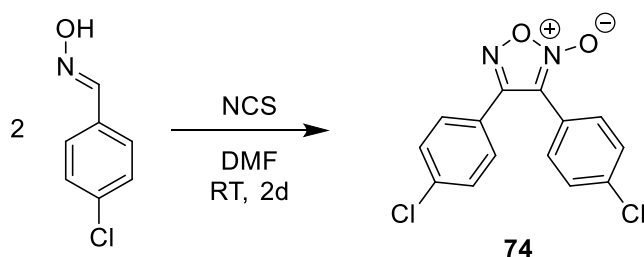
Die Verbindung **SF-11** besteht aus einem zentralen Isoxazolring mit einem *p*-Chlorphenyl-Substituenten an C-3, einem Methylsubstituenten an C-5 sowie einem Pyrazolring an C-4, welcher seinerseits einen *p*-Tolylsulfonylsubstituenten an einem der beiden Ringstickstoffe trägt und eine 1,5-Disubstitution aufweist. Der Isoxazolring war, wie oben (Abschnitt 3.1.1) für **SN-2** und seine Analoga beschrieben, durch Huisgen-Cycloaddition aufzubauen.



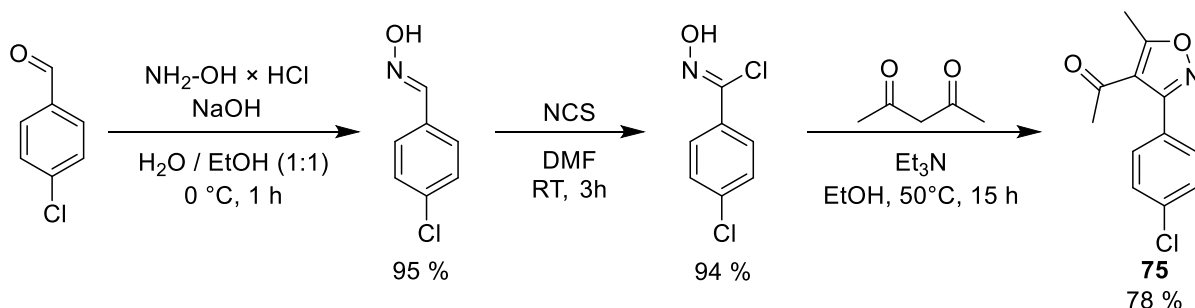
Unter Verwendung von 4-Chlorbenzaldehyd als Vorstufe eines Nitriloxids lässt sich wie oben beschrieben ein Isoxazol generieren, welches bereits den gewünschten Chlorphenyl-Substituenten an C-3 trägt. Durch geeignete Wahl eines Alkins oder Olefins mit Abgangsgruppe kann auch der 5-Methyl-Substituent direkt mit der Synthese des Isoxazols eingeführt werden. Als Olefin wurde Acetylaceton gewählt, welches durch Keto-Enol-Tautomerie eine Doppelbindung ausbilden kann. Die Enolform wird hierbei durch die zweite Carbonylgruppe unter Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert.



Die Chlorierung des bereits oben (Absatz 3.1.2) dargestellten 4-Chlorbenzaldehydoxims gelang nach Literaturmethoden<sup>[67, 130]</sup> in quantitativer Ausbeute (Abbildung 62). Dabei ist darauf zu achten, das Chlorierungsmittel NCS nur langsam in kleinen Portionen zuzugeben sodass die Temperatur 35 °C nicht übersteigt. Bei schneller Zugabe von NCS ohne Temperaturkontrolle entstand das von Hwang *et al.*<sup>[99]</sup> beschriebene 3,4-Di-(4-chlorphenyl)-furoxan (**74**) (Abbildung 61).

Abbildung 61: Bildung von 3,4-Di-(4-chlorphenyl)furoxan (**74**).

Die 1,3-dipolare Cycloaddition von *N*-Hydroxybenzimidoylchloriden und Acetylaceton zu 4-Acetyl-3-aryl-5-methylisoxazolen ist bereits mehrfach beschrieben<sup>[69, 131-132]</sup>, wobei sich die Vorgehensweisen lediglich in der Wahl des Lösungsmittels, der Temperatur und der Reihenfolge der Reagenzienzugabe unterscheiden. Die beste Umsetzung wurde nach den im Patent WO2006/116355<sup>[69]</sup> beschriebenen Bedingungen in Ethanol bei 50 °C erzielt. In der Literatur sind verschiedene Vorgehensweisen beschrieben: entweder werden beide Edukte sowie Triethylamin sofort zu Beginn zugegeben oder das *N*-Hydroxybenzimidoylchlorid wird zunächst durch Zugabe von Triethylamin in das Nitriloxid umgewandelt und erst im Anschluss das Acetylaceton zugegeben. Hier wurde der Ratschlag von Huisgen befolgt: dieser schilderte bereits, dass sich die Dimerisierung zu Furoxanen weitgehend unterdrücken lässt, indem die Konzentration an freiem Nitriloxid möglichst gering gehalten wird<sup>[50]</sup>. Hierzu wird das Dipolarophil Acetylaceton zu Beginn zum *N*-Hydroxybenzimidoylchlorid zugesetzt und dann langsam über mehrere Stunden Triethylamin zugetropft. Das entstehende 5-Hydroxyisoxazolin dehydratisiert spontan zum Isoxazol. Auf diesem Weg gelang die Darstellung des gewünschten Isoxazols **75** in 78 % Ausbeute (Abbildung 62).

Abbildung 62: Darstellung des Isoxazols **75** durch Huisgen-Cycloaddition.

Das Isoxazol **75** wurde bereits von Umesha *et al.*<sup>[133]</sup> beschrieben. Deren gesamte analytische Daten (Schmelzpunkt, <sup>1</sup>H-NMR-, <sup>13</sup>C-NMR- und Massenspektren) stimmen mit den in dieser Arbeit generierten jedoch nicht überein. Umesha *et al.* beschreiben die Synthese ebenfalls ausgehend von 4-Chlorbenzaldehydoxim unter Oxidation mit Chloramin-T<sup>[133]</sup>. Das entstehende Nitriloxid wollen sie isoliert und anschließend unter Zusatz von Acetylaceton zum Isoxazol umgesetzt haben<sup>[133]</sup>. Unter den von ihnen beschriebenen Bedingungen war die

Synthese in dieser Arbeit nicht reproduzierbar. Das in dieser Arbeit nach Abbildung 62 dargestellte Isoxazol **75** ließ sich gut in kristalliner Form gewinnen. Zur Verifizierung, dass es sich dabei um die gewünschte Verbindung handelt, wurde eine Kristallstruktur von **75** aufgenommen, welche die Struktur bestätigt (Abbildung 63).

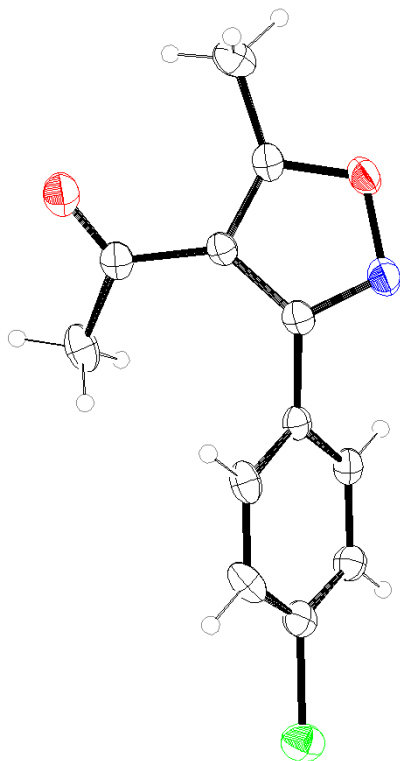
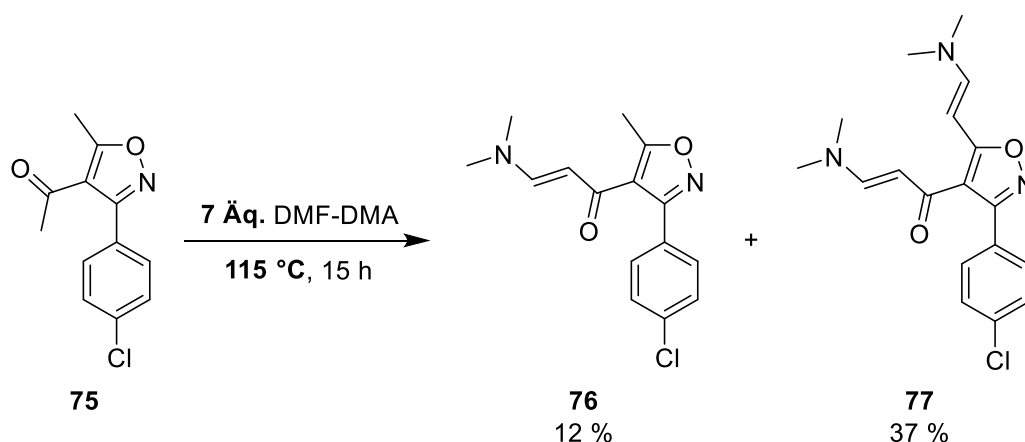


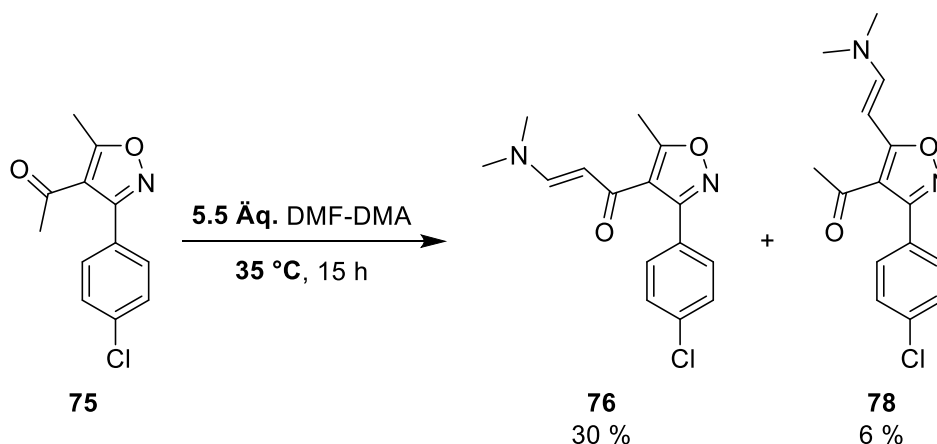
Abbildung 63: Kristallstruktur der Verbindung **75**.  
Farbschema: Kohlenstoff: schwarz, Sauerstoff: rot, Stickstoff: blau, Wasserstoff: grau, Chlor: grün.

Der für die Synthese von **SF-11** erforderliche Aufbau des Pyrazol-Substituenten sollte wie in Patent WO2006/116355<sup>[69]</sup> beschriebenen verlaufen. Der Acetyl-Substituent, welcher sich in 4-Position am Isoxazol befindet ist an seiner Methylgruppe CH-acide. Mit *N,N*-Dimethylformamiddimethylacetal (DMF-DMA) sollte eine C1-Verlängerung zu einem Enaminoketon möglich sein. Da die Methylgruppe an C-5 des Isoxazols jedoch ebenfalls CH-Acidität aufweist, führte die beschriebene Synthese unter Erhitzen des 4-Acetylisoxazols **75** in einem 6-fachen Überschuss DMF-DMA zur doppelten Kondensation mit dem Formamidacetal. Das gewünschte vinyloge Amid **76** konnte lediglich in 12 % Ausbeute isoliert werden (Abbildung 64).



Abbildung 64: Doppelte Kondensation von *N,N*-Dimethylformamiddimethylacetal mit **75**.

Um die doppelte Kondensation mit DMF-DMA zu vermeiden wurde zunächst die Reaktionstemperatur auf 50 °C abgesenkt und nur 1.2 Äquivalente DMF-DMA eingesetzt. Dies brachte weniger Bis-Enaminoketon **77** hervor, jedoch blieb die Ausbeute an **76** mit 10 % weiterhin sehr niedrig. Temperaturerhöhung führte zur ausschließlichen Bildung des doppelt kondensierten Produktes **77**. Ein Wechsel des Dimethylformamid-Derivats unter Verwendung von Brederecks Reagenz anstelle des DMF-DMA brachte selbst bei 50 °C lediglich das Bis-Enaminoketon **77** hervor. Durch weitere Absenkung der Temperatur auf 0 °C kam die Reaktion zum Erliegen. Auch bei Verdünnung des Reaktionsgemisches mit Dichlormethan konnte mit DMF-DMA bei 50 °C bzw. 60 °C keine Umsetzung mehr beobachtet werden. Erst unter weiterer Temperatursenkung auf 35 °C und Einsatz von 5.5 Äquivalenten DMF-DMA gelang eine Isolierung des gewünschten Produkts **76** in 30 % Ausbeute. Hier trat kaum Bis-Enaminoketon **77** auf. Dafür war auch das Produkt **78** isolierbar, welches nur an der 5-Methylgruppe des Isoxazols substituiert war (Abbildung 65).

Abbildung 65: Darstellung des Enaminoketons **76**.

Der Ringschluss zum Pyrazol **79** verlief dann, wie im Patent WO2006/116355<sup>[69]</sup> beschrieben, mit Hydrazin in quantitativer Ausbeute. Da das Pyrazol **79** tautomerisieren kann, liefert die Sulfonylierung mit *p*-Toluolsulfonylchlorid<sup>[70-71]</sup> in einer Reaktion sowohl die Leitstruktur **SF-11** als auch deren Stereoisomer **80**. Die Reaktion verläuft dabei quantitativ und liefert die isomeren Produkte im Verhältnis 1:3 (Abbildung 66).

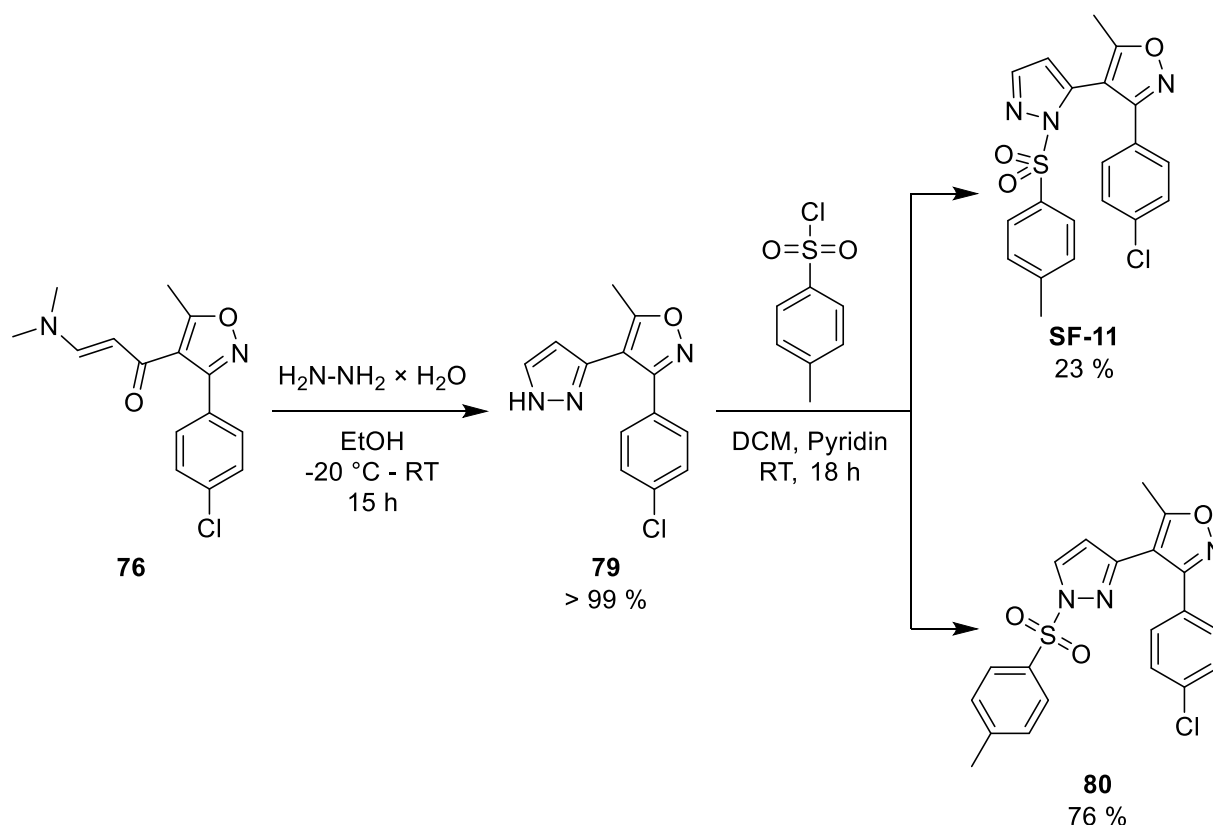


Abbildung 66: Synthese der Leitstruktur **SF-11** sowie dessen Isomer **80**.

Diese stereoisomeren Produkte lassen sich säulenchromatographisch gut trennen. Die eindeutige Zuordnung der Strukturen anhand der NMR-Spektren war jedoch nicht möglich. Die Verbindungen unterscheiden sich zwar im NMR anhand ihrer chemischen Verschiebungen, die Protonen des Toluolsulfonyl-Substituenten gehen aufgrund der großen Entfernung vom Pyrazolring jedoch keine Kopplung zu Protonen dieses Ringsystems ein. Somit lassen sich die Verbindungen zwar unterscheiden, eine eindeutige Zuordnung ist jedoch problematisch. Da beide Substanzen kristallisierten, wurden erneut Kristallstrukturen aufgenommen, welche die Strukturen eindeutig darstellen (Abbildung 67). Auffällig war der Unterschied im Schmelzpunkt um über  $20^\circ\text{C}$  durch unterschiedliche Substitution am Pyrazolring (**80**: Smp.:  $134^\circ\text{C}$ ; **SF-11**: Smp.:  $158^\circ\text{C}$ ). Die Kristallstruktur liefert dafür eine Erklärung: Die Leitstruktur **SF-11** schmilzt deutlich höher als das Stereoisomer **80**, was durch die streng parallele Ausrichtung der Phenylringe in **SF-11** erklärbar ist. Durch diese parallele Ausrichtung können die Kristalle

kompakter angeordnet werden und die auftretenden  $\pi$ - $\pi$  Wechselwirkungen führen zu einem erhöhten Schmelzpunkt.

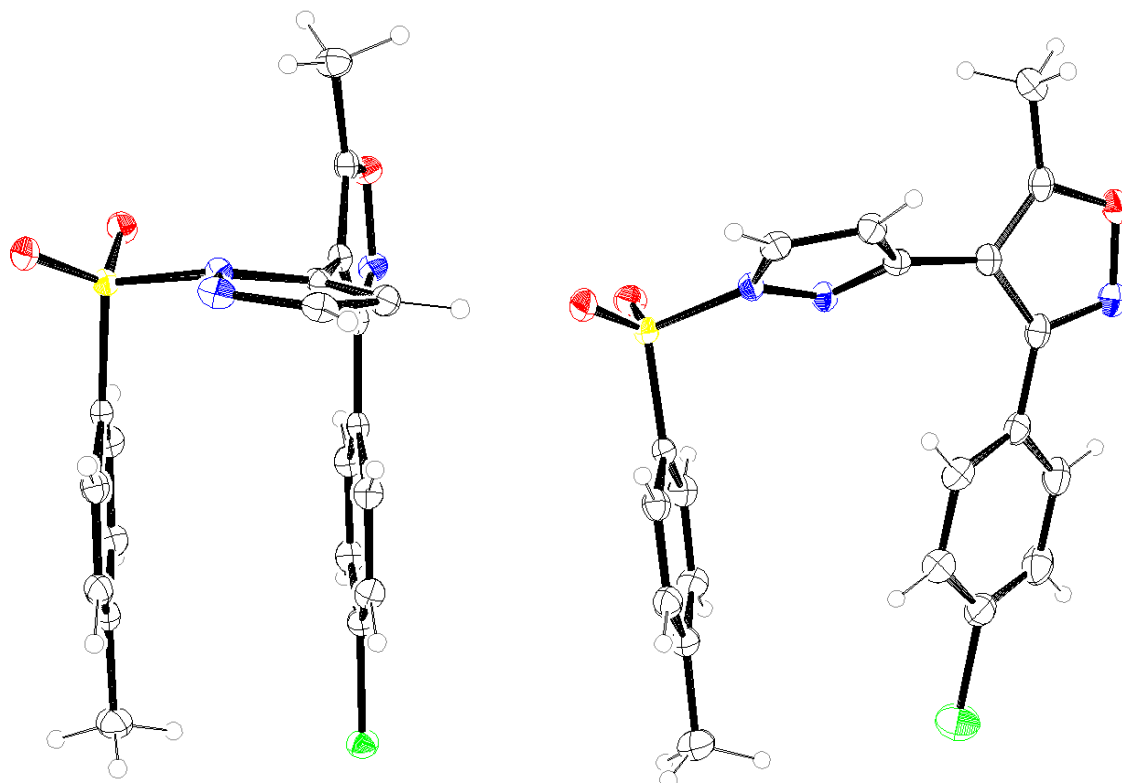
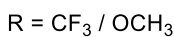


Abbildung 67: Kristallstrukturen der Leitstruktur **SF-11** (links) sowie von deren Isomer **80** (rechts). Farbschema: Kohlenstoff: schwarz, Sauerstoff: rot, Stickstoff: blau, Wasserstoff: grau, Chlor: grün, Schwefel: gelb.

### 3.2.2 Variation des Chlorphenyl-Substituenten

Da der Chlorsubstituent am Phenylring in **SF-11** sowohl einen -I als auch einen +M-Effekt ausübt, sollten im weiteren Vorgehen eindeutig elektronenziehende bzw. elektronenschiebende Reste anstelle des Chlorsubstituenten eingeführt werden um den Effekt elektronenziehender- bzw. elektronenschiebender Substituenten auf die biologische Aktivität zu untersuchen. Die Wahl fiel auf Trifluormethyl- und Methoxysubstituenten.

Die Darstellung sollte analog der Synthese der Leitstruktur **SF-11** wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben erfolgen. Unter Verwendung von 4-Trifluormethylbenzaldehyd bzw. 4-Methoxybenzaldehyd gelang die Synthese wie für die Leitstruktur entwickelt. Der letzte Schritt der Arylsulfonylierung brachte wie erwartet jeweils das **SF-11** Analogon (**89** und **91**) sowie dessen Isomer **90** und **92** hervor (Abbildung 68).

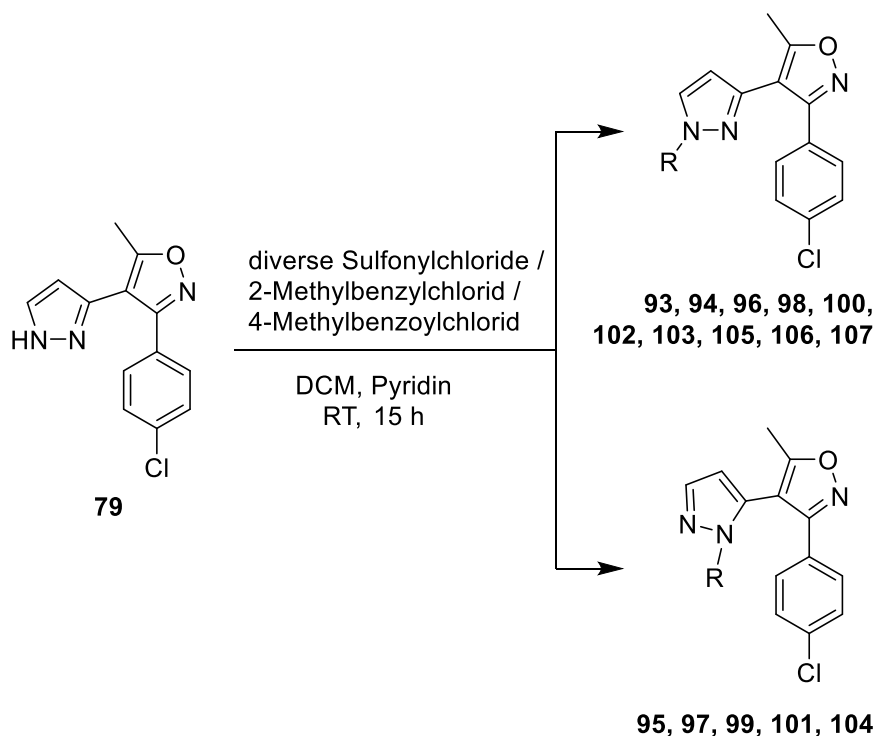


68

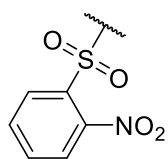
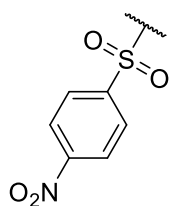
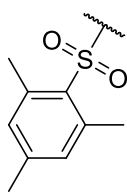
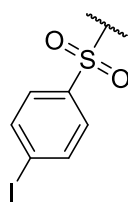
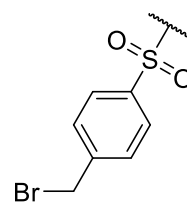
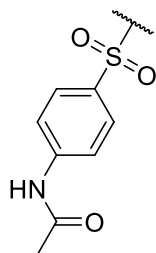
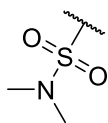
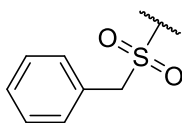
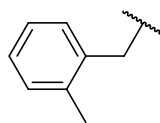
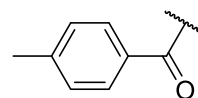
### 3.2.3 Variation des Arylsulfonylsubstituenten

Variationen des Arylsulfonylsubstituenten am Pyrazol waren besonders schnell umzusetzen. Ausgehend von dem Pyrazol-Intermediat **79**, welches bereits in Abschnitt 3.2.1 (Synthese der Leitstruktur **SF-11**) beschrieben wurde, konnte eine Reihe verschiedener **SF-11** Analoga hergestellt werden.

Unter Verwendung verschiedener Sulfonylchloride, sowie eines Carbonsäurechlorids (4-Methylbenzoylchlorid) und eines Benzylchlorids (2-Methylbenzylchlorid) verlief die Synthese analog zum letzten Schritt der Synthese der Leitstruktur **SF-11**. Die Substitution lieferte in allen Fällen die zu **SF-11** isomeren 1,3-disubstituierten Pyrazole. Die 1,5-disubstituierten Pyrazole mit dem Grundgerüst von **SF-11** konnten nur bei Umsetzung mit den *p*-substituierten Arylsulfonylchloriden bzw. *N,N*-Dimethylsulfonylchlorid isoliert werden (Abbildung 69).

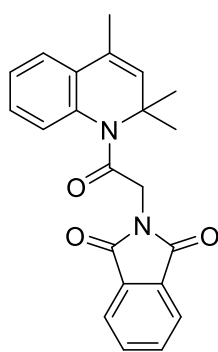


R =

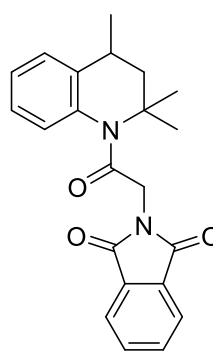
**93** (54 %)**94** (79 %)  
**95** (6 %)**96** (66 %)  
**97** (17 %)**98** (29 %)  
**99** (8 %)**100** (26 %)  
**101** (6 %)**102** (76 %)**103** (30 %)  
**104** (13 %)**105** (82 %)**106** (70 %)**107** (88 %)Abbildung 69: Synthese der **SF-11** Analoga mit Variationen des Arylsulfonylsubstituenten.

### 3.3 SF-51 / ML-SA1 und deren Analoga

Die Verbindungen **SF-51** sowie **ML-SA1** sind beide als Aktivatoren aller drei TRPML-Subtypen beschrieben<sup>[40-41]</sup>. Auch hier waren neben der biologischen Aktivität jedoch weder Synthese noch analytische Daten bekannt. Daher sollten auch diese Verbindungen zunächst unverändert synthetisiert werden um die biologische Aktivität zu verifizieren. Im Anschluss war die systematische Variation aller Bausteine (des Acetonanils im „Norden“, des Phthalimids im „Süden“ sowie des Acetylspacers) geplant.



SF-51



ML-SA1

#### 3.3.1 Synthese der Leitstrukturen SF-51 und ML-SA1

Die beiden Strukturen **SF-51** und **ML-SA1** unterscheiden sich lediglich in ihrem Acetonanil-Strukturelement: in **SF-51** findet sich eine Doppelbindung, in **ML-SA1** ist diese reduziert. Deshalb konnte die Synthese beider Verbindungen über dieselben Intermediate erfolgen. Die Kopfgruppe, das Acetonanil (**108**), musste zunächst hergestellt werden. Bereits 1921 beschreibt Knoevenagel die Darstellung von Acetonanil aus Anilin und Aceton unter Einfluss von Iod, jedoch denkt er, dass es sich bei der Verbindung um *N*-Phenylpropan-2-imin handelt<sup>[134]</sup>. Die wahre Struktur des von Knoevenagel beschriebenen Acetonanils als 2,2,4-Trimethyldihydrochinolin wurde 1932 von Reddelien und Thurm aufgeklärt<sup>[135]</sup>. Nach neueren Vorschriften<sup>[73-74]</sup> reagiert Anilin mit zwei Äquivalenten Aceton und Katalyse durch *p*-Toluolsulfonsäure unter Rückflusskochen in einer Skraup-Synthese zu Acetonanil. Unter diesen Bedingungen ließ sich das benötigte Acetonanil **108** wie beschrieben herstellen (Abbildung 70). Die zur Synthese von **ML-SA1** folgende Reduktion der Doppelbindung beschreiben diese Literaturstellen als katalytische Druckhydrierung mit Wasserstoffgas in Ethanol bei 10 bar und 120 °C – 130 °C<sup>[73-74]</sup>. Nach Patent WO2010109301 A1 sollte auch eine deutlich schonendere Hydrierung bei Atmosphärendruck und Raumtemperatur möglich sein<sup>[75]</sup>. Unter diesen Bedingungen gelang auch die Hydrierung der Doppelbindung zum 2,2,4-Trimethyltetrahydrochinolin **109** in quantitativer Ausbeute (Abbildung 70).

Der „Süden“ der Leitstrukturen, das Phthalimid, war bereits gekoppelt an den Spacer als *N*-Phthaloylglycin kommerziell erhältlich. Dieses war nach Bala *et al.* durch Thionylchlorid in das Säurechlorid überführbar<sup>[76]</sup>. Dieses Säurechlorid konnte nach Vorschrift von Volkov *et al.*<sup>[136]</sup> erfolgreich mit den zuvor dargestellten Di- und Tetrahydrochinolinderivaten (Acetonanil (**108**) und **109**) zu den Leitstrukturen **SF-51** sowie **ML-SA1** umgesetzt werden (Abbildung 70). Somit war eine Synthesestrategie im Baukastenprinzip aus den drei Einheiten Amin-Kopfgruppe im „Norden“, Spacer und Imid im „Süden“ entwickelt, nach der sowohl beide Leitstrukturen als auch eine Reihe von Analoga darzustellen waren.

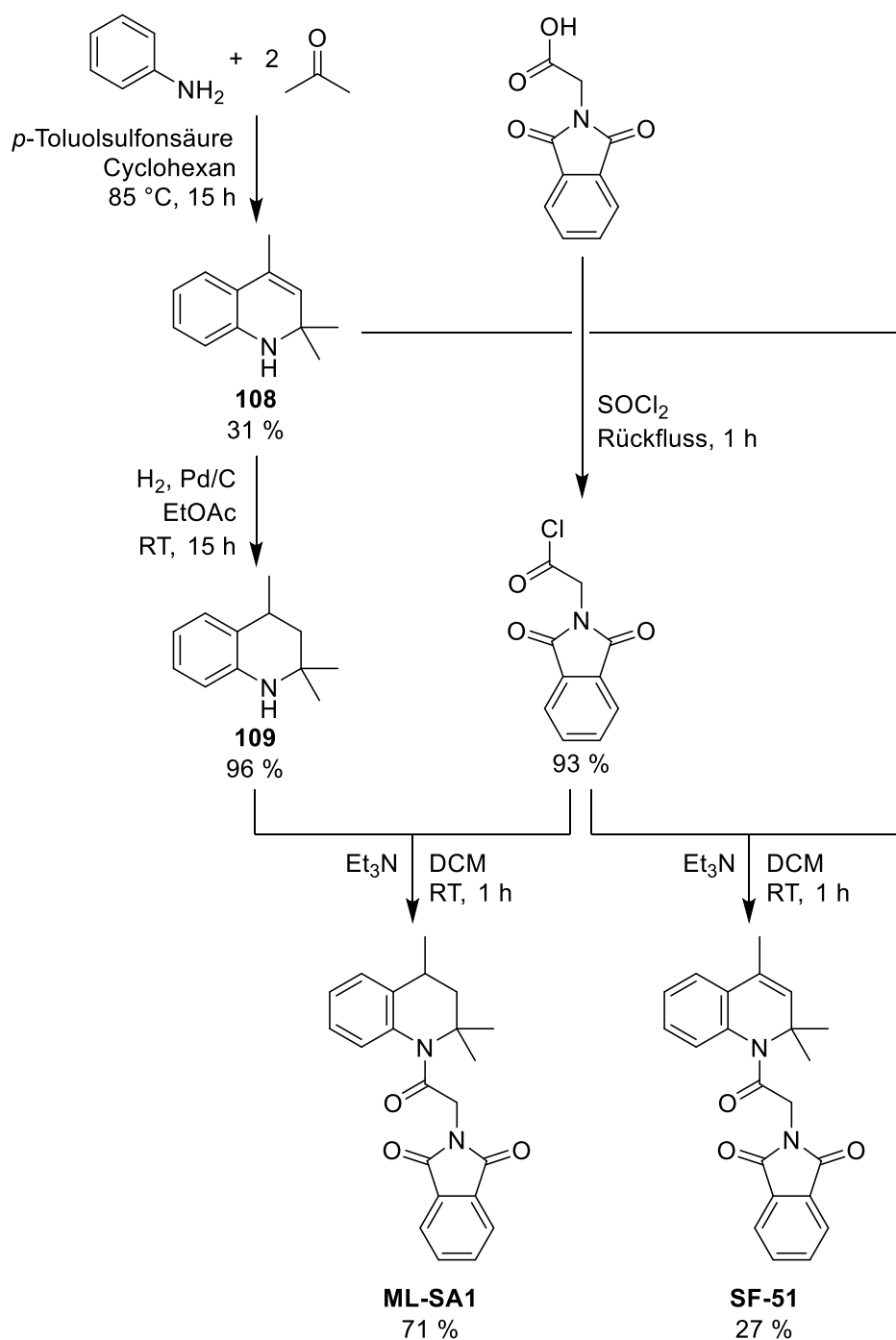


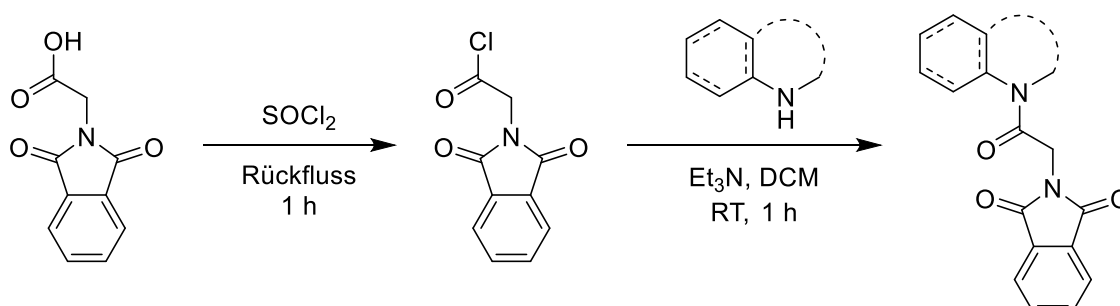
Abbildung 70: Synthese der Leitstrukturen **ML-SA1** und **SF-51**.

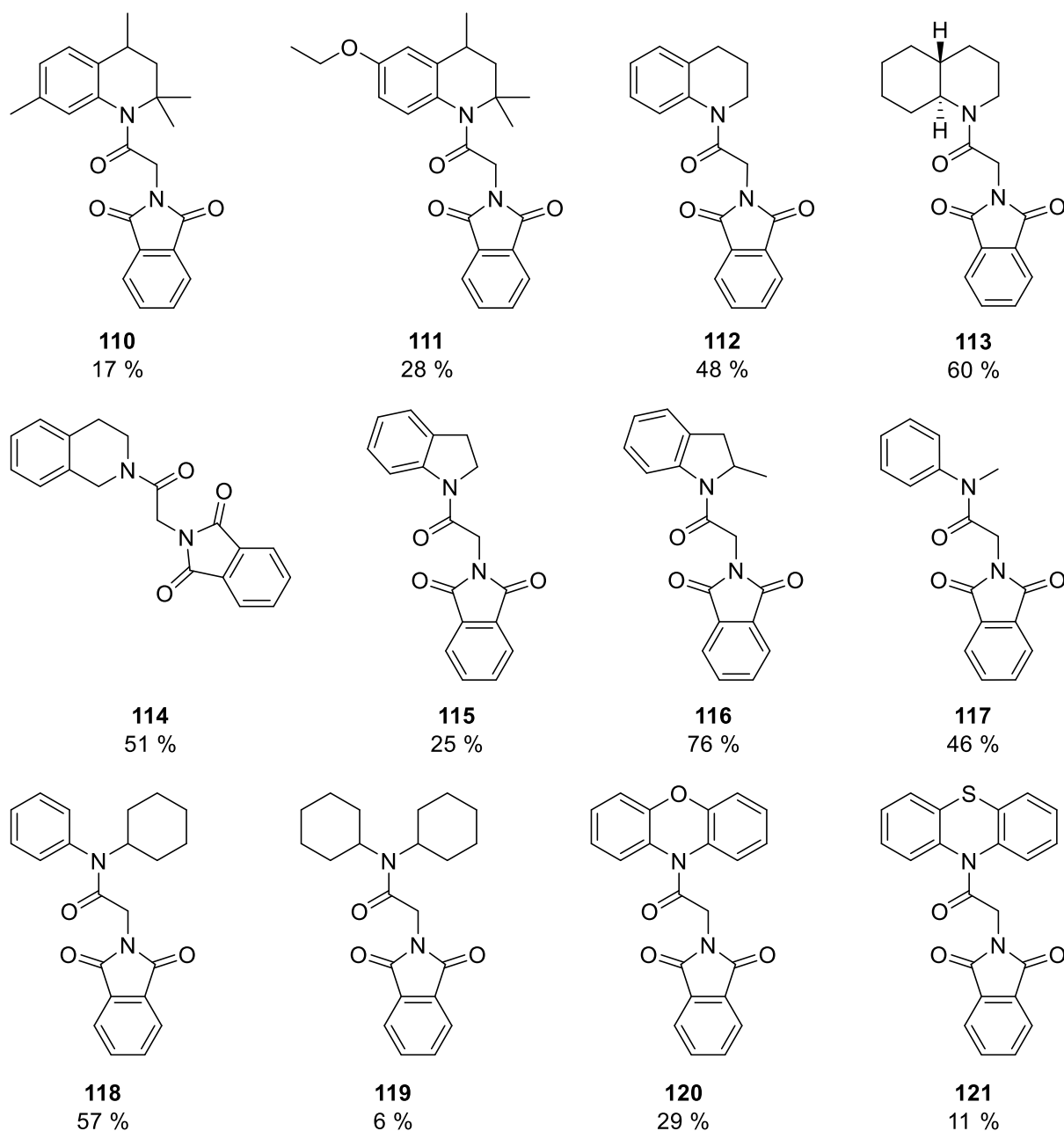


Durch Hydrierung der Doppelbindung in Acetonanil zu Verbindung **109** entsteht an C-4 ein Stereozentrum. Da zuvor keinerlei Stereoinformation vorlag, erfolgt die Addition des Wasserstoffs von beiden Seiten gleichermaßen, was zu einem racemischen Gemisch beider Enantiomere führt. Ausgehend von racemischem **109** liegt auch die Leitstruktur **ML-SA1** als Racemat vor.

### 3.3.2 Variationen im „Norden“

Die Variationen im „Norden“ der Leitstrukturen, also im Acetonanil und dessen reduziertem Derivat, erfolgten analog zur Synthese von **SF-51** und **ML-SA1** (Abbildung 70, Abbildung 71). Unter Verwendung verschiedener aromatischer und aliphatischer sekundärer Amine konnte die Substitutionsreaktion mit Phthaloylglycylchlorid wie oben gezeigt durchgeführt werden. Auf diesem Weg war die Darstellung der in Abbildung 71 gezeigten **ML-SA1** Analoga möglich. Dabei wurde zunächst mit möglichst ähnlichen Verbindungen begonnen und lediglich die Substituenten am Tetrahydrochinolin variiert. Zum Einsatz kamen hydrierte Acetonanil-Derivate mit zusätzlicher 6-Ethoxy bzw. 7-Methylgruppe sowie unsubstituiertes 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin. Zur anschließenden Variation des Amin-Ringsystems kam neben dem Tetrahydrochinolin auch ein komplett gesättigtes Decahydrochinolin sowie 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin zum Einsatz. Mit einer kleineren Ringgröße des Amin (Fünfring anstelle des Sechsrings) wurde Indolin angehängt, wahlweise auch mit 2-Methylgruppe, um stärkere Ähnlichkeit zum Acetonanil zu wahren. Da über die Struktur-Wirkungs-Beziehungen lediglich bekannt war, dass **ML-SA1** mit dem hydrierten Acetonanil im „Norden“ aktiver ist als dessen Didehydro-Analogon **SF-51**, andere Reste im „Norden“ jedoch nie getestet wurden, sollten außerdem flexiblere, nicht anellierte sowie starre tricyclische Amine eingeführt werden. Neben *N*-Methylanilin, dem im gedanklichen Tetrahydrochinolin die  $sp^3$ -Ringkohlenstoffe an den Positionen 3 und 4 fehlen, wurde der Amin-Ring auch in einem flexibleren System durch einen nicht anellierten Cyclohexanring unter Verwendung von *N*-Cyclohexylanilin sowie *N,N*-Dicyclohexylamin angedeutet. Als tricyclische rigidere Amine fiel die Wahl auf Phenoxazin und Phenothiazin. Die Synthese aller Analoga (Abbildung 71) funktionierte gut nach den oben beschriebenen Bedingungen.



Abbildung 71: Variationen im "Norden" der Leitstruktur **ML-SA1**.

Das 6-Ethoxy-2,2,4-trimethyltetrahydrochinolin (als „Norden“ der Verbindung **111**) musste selbst dargestellt werden. Kommerziell erhältlich war dessen 3,4-Didehydro-Analogon Ethoxyquin. Die Hydrierung der Doppelbindung an C-3 funktionierte wie oben für Acetonanil beschrieben nach Patent WO2010109301 A1<sup>[75]</sup> unter milden Bedingungen bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck. Dabei entsteht auch hier wie im Falle der Leitstruktur ein Stereozentrum an C-4 und somit bildet sich erneut ein Racemat. Unter Verwendung des racemischen (*RS*)-6-Ethoxy-2,2,4-trimethyltetrahydrochinolins entsteht auch das racemische Produkt ( $\pm$ )-**111**.

Auch die **ML-SA1** Analoga **110** sowie **116** liegen als Racemate vor, da deren „Norden“, das 2,2,4,7-Tetramethyltetrahydrochinolin mit Stereozentrum an C-4 bzw. das 2-Methylindolin mit Stereozentrum an C-2 racemisch bezogen wurden.

Das Isochinolin-Derivat **114** sowie das 2-Methylindolin-Derivat **116** warfen in der Strukturaufklärung zunächst Fragen auf: Das  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum der Verbindung **114** enthielt im Aromatenbereich zwar die erwarteten Signale der acht aromatischen Protonen. Die Signale zwischen 2.8 und 4.6 ppm zeigten jedoch unerwartete Aufspaltungen (Abbildung 72). Darüber hinaus wies das  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum der Verbindung 25 Signale auf, obwohl Verbindung **114** lediglich 19 Kohlenstoffatome enthält. Außerdem sind im Phthalimid-Substituenten je zwei Kohlenstoffatome (C-1/C-3, C-3a/C-7a, C-4/C-7 sowie C-5/C-6) chemisch äquivalent und sollten somit gemeinsam je nur ein Signal ergeben. Demnach dürfte das  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **114** nur 15 Signale aufweisen.

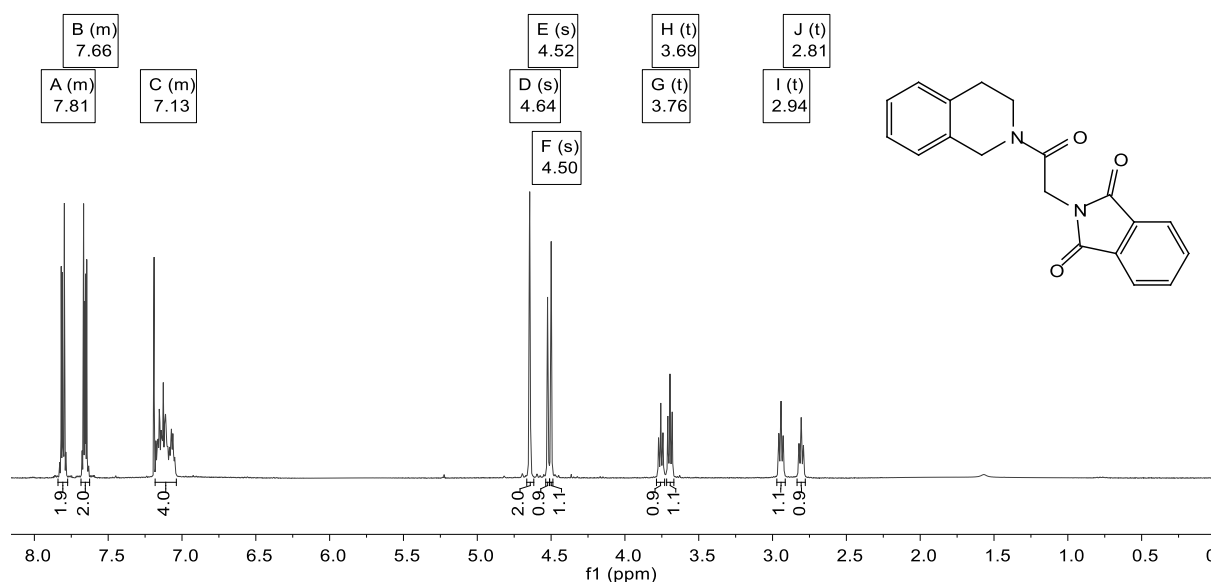
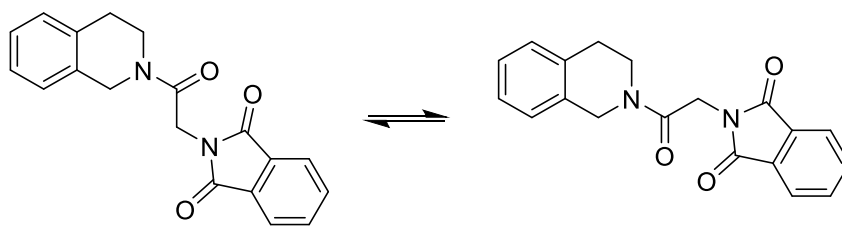


Abbildung 72:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **114** in Chloroform-d bei Raumtemperatur.

Die Erklärung für dieses Phänomen liegt in der Amid-Resonanz und der damit einhergehenden Einschränkung der freien Drehbarkeit (Abbildung 73). Da die Amidbindung partiellen Doppelbindungscharakter aufweist, ist die Rotationsbarriere deutlich erhöht. Gewöhnlich wird diese Rotationsbarriere bereits bei Raumtemperatur überschritten. Bei sterischer Hinderung kann sie jedoch deutlich höher liegen, was bei Raumtemperatur zum Auftreten getrennt messbarer Rotamere führt<sup>[137]</sup>. Im Beispiel des oben gezeigten Spektrums liegen die Rotamere bei Raumtemperatur im Verhältnis 1:1.2 vor.

Abbildung 73: Mögliche Rotamere Formen der Verbindung **114**.

Da sich durch Erhöhung der Temperatur die intramolekulare Beweglichkeit erhöht und Rotamere sich mit Überschreiten der Koaleszenztemperatur ineinander überführen lassen, wurden weitere  $^1\text{H}$ -Spektren der Verbindung **114** in Tetrachlorethan- $d_2$  bei unterschiedlichen Temperaturen aufgenommen:

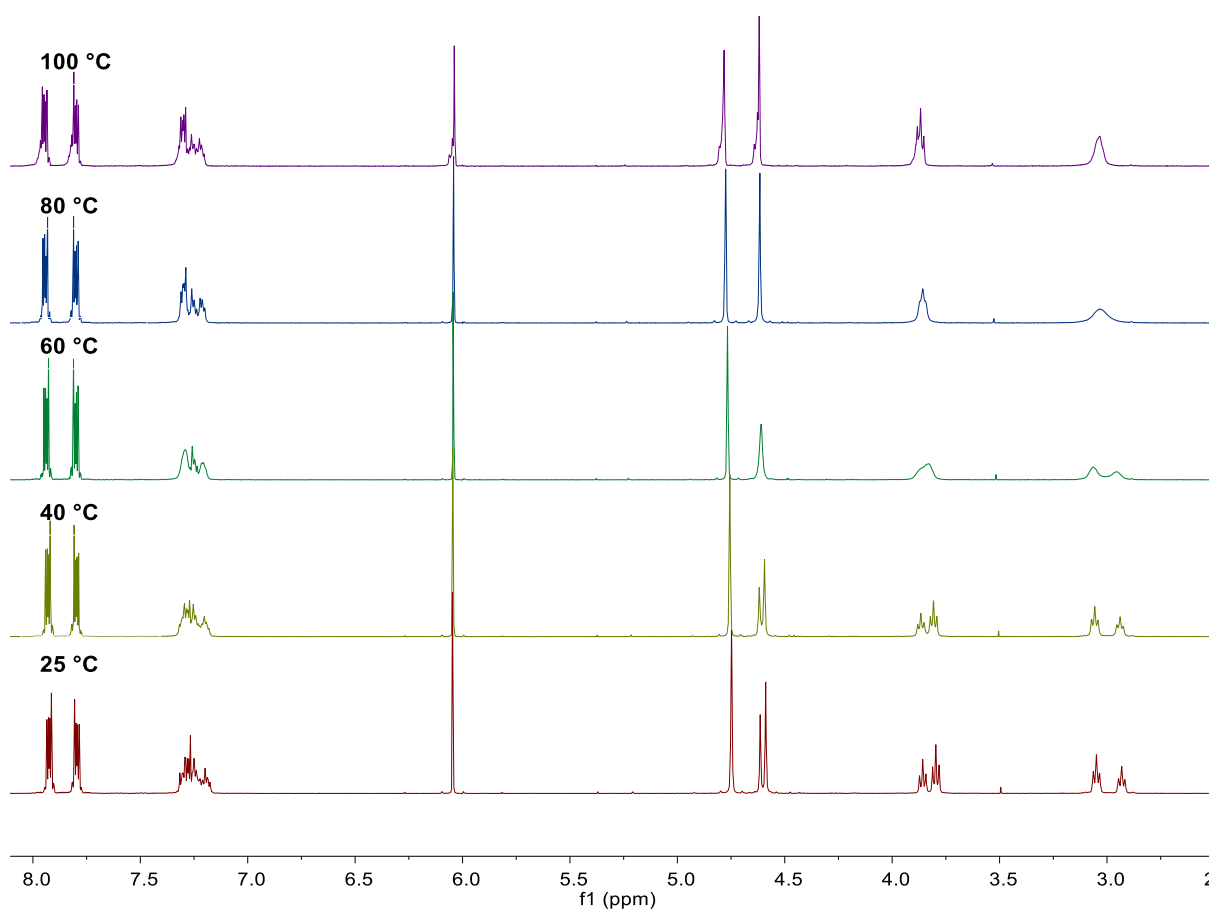
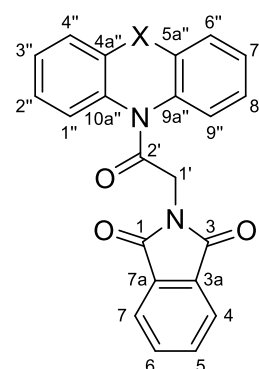
Abbildung 74:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum der Verbindung **114** in Tetrachlorethan- $d_2$  bei 25 °C (rot), 40 °C (hellgrün), 60 °C (dunkelgrün), 80 °C (blau) und 100 °C (lila).

Abbildung 74 zeigt die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Verbindung **114** bei Temperaturen von 25 °C bis 100 °C. Deutlich ist zu erkennen, wie die zuvor doppelt vorhandenen Signale im niedrigen ppm Bereich ab 60 °C (dunkelgrün) verschmelzen, also Koaleszenz eintritt, und bei 80 °C (blau) die schnelle Drehung um die Amidbindung zu einem einfachen Signalsatz führt. Auch  $^{13}\text{C}$ -NMR- und zweidimensionale NMR-Spektren, welche bei 80 °C aufgenommen wurden, entsprechen den Erwartungen und geben gut auswertbare Spektren mit einfachem Signalsatz.

Bei Verbindung **116** konnte ebenso durch Temperaturerhöhung auf 70 °C Koaleszenz und ein einfacher NMR-Signalsatz erzielt werden.

Für die Verbindungen **120** und **121** mit Phenoxazin bzw. Phenothiazin als „Norden“ der Strukturen stellte die Zuordnung der NMR-Signale eine Herausforderung dar: Die Protonen sowie Kohlenstoffe des Phenoxazins bzw. Phenothiazins zeigen aufgrund der Entfernung über mindestens vier Bindungen keine Kopplung zu Atomen des Acetyl-Spacers. Kopplungen treten lediglich innerhalb des Tricyclus auf. Die Protonen 1''-H und 9''-H, welche chemisch äquivalent sind, konnten somit anhand der NMR-Spektren nicht sicher von den Protonen 4''-H und 6''-H unterschieden werden. (Ebenso war die Unterscheidung der äquivalenten Protonen 2''-H und 8''-H von den Protonen 3''-H und 7''-H nicht möglich.) Um hier die eindeutige Zuordnung zu erlauben wurde je Verbindung ein NOE-Experiment durchgeführt. Im NOE spielt lediglich die räumliche Entfernung der Protonen eine Rolle, nicht aber die Anzahl der Bindungen zwischen ihnen. Unter Anregung der Resonanz des 1'-H (Methylengruppe des Acetyl-Spacers) konnte eine Resonanz der Protonen an Position 1'' und 9'' beobachtet werden (Abbildung 75). Diese waren damit eindeutig von den Protonen 4''-H und 6''-H unterscheidbar. Ausgehend von diesen war dann mittels H,H-Cosy auch die Zuordnung der restlichen Protonen an den Positionen 2''/8'' und 3''/7'' sowie über HMBC auch der quartären Kohlenstoffe 4a''/5a'' und 9a''/10a'' möglich.



**120:** X = O  
**121:** X = S

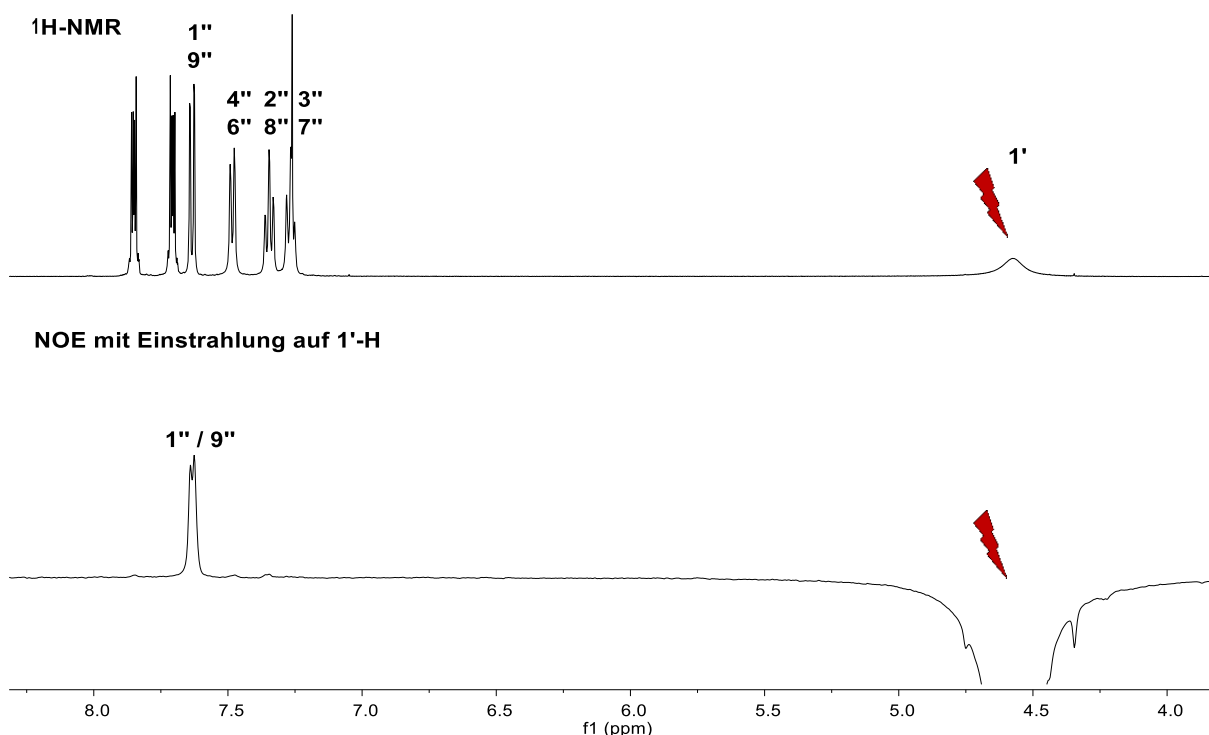


Abbildung 75. NOE Experiment der Verbindung **121**. Oben:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum der Verbindung **121**. Unten: NOE-Experiment bei selektiver Anregung der 1'-H Resonanz.

### 3.3.3 Variationen im „Süden“

Weitere Variationen der Leitstruktur waren im „Süden“ geplant: Hier sollte der Phthalimid-Rest durch eine Reihe substituierter Phthalimide sowie anderer Imid- und Lactam-Derivate (z.B. Isoindolinon) ersetzt werden. Der „Norden“ sowie der Acetyl-Spacer bleiben dabei zunächst unverändert. Durch die Verwendung des hydrierten Acetonanil-Derivats **109** als „Norden“ liegen alle aufgeführten Verbindungen ebenso wie die Leitstruktur als Racemate vor.

Zunächst war das Phthalimid durch ein Succinimid zu ersetzen. Hier bleibt der Imid-Baustein erhalten, der anellierte Benzolring fehlt jedoch. Die Synthese sollte analog der für die Leitstruktur beschriebenen Herstellung verlaufen. Unter Verwendung des bereits in Abschnitt 3.3.1 dargestellten hydrierten Acetonanils **109** als Kopfgruppe musste der neue „Südteil“, das Succinimid, zunächst mit dem Spacer gekoppelt werden. Im Falle der Leitstruktur war das Phthaloylglycin bereits fertig zu erwerben. Um nun nach demselben Schema vorgehen zu können wurde die hier benötigte 2-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)essigsäure **122** nach Vorschrift von Bala *et al.*<sup>[76]</sup> durch Zusammenschmelzen von Bernsteinsäureanhydrid mit Glycin dargestellt. Wie für **ML-SA1** beschrieben wurde dann die Carbonsäure mit Thionylchlorid aktiviert und in einer Amidsynthese mit der Kopfgruppe zum fertigen **ML-SA1** Analogon **124** umgesetzt (Abbildung 76, Route A). Das als Zwischenprodukt auftretende Säurechlorid ergab hier jedoch eine nicht aufreinigbare Masse welche dann direkt weiter umgesetzt wurde. Die Ausbeute war mit 38 % auch nicht sehr hoch. Da auch das Endprodukt schwer aufzureinigen war, wurde eine alternative Syntheseroute zur Variation des „Südteils“ entwickelt. In Syntheseroute B sollte die Struktur in umgekehrter Reihenfolge aufgebaut werden: Zuerst wurde die Kopfgruppe **109** mit Chloracetylchlorid<sup>[138]</sup> umgesetzt. Das erhaltene Produkt **123** als Kopfgruppe inklusive Acetyl-Spacer enthielt dann bereits mit dem Chlorsubstituenten eine gute Abgangsgruppe. In der folgenden S<sub>N</sub>2 Reaktion<sup>[139-140]</sup> mit Succinimid als „Südteil“ konnte **124** daraus in 86 % Ausbeute dargestellt werden (Abbildung 76, Route B).

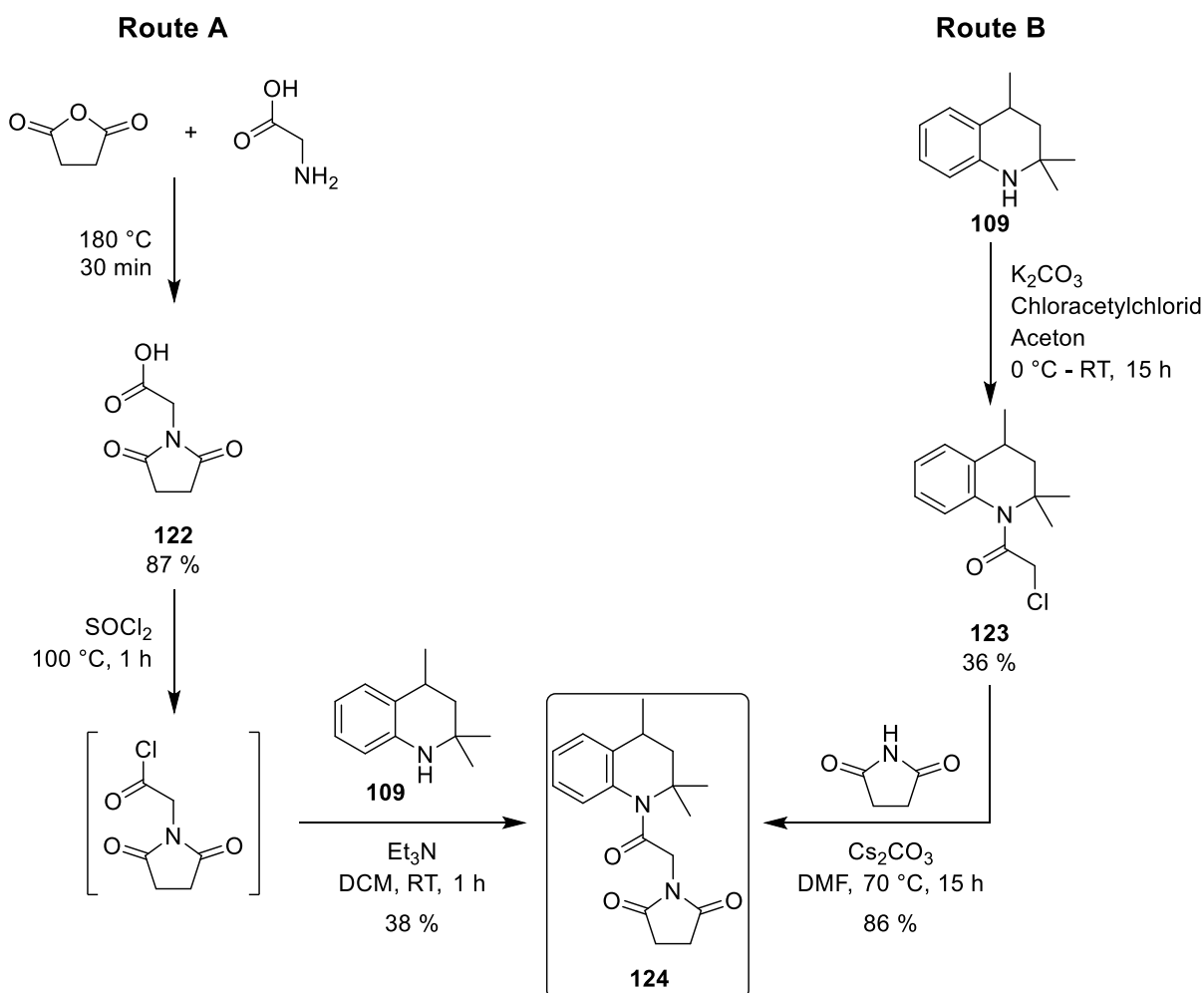
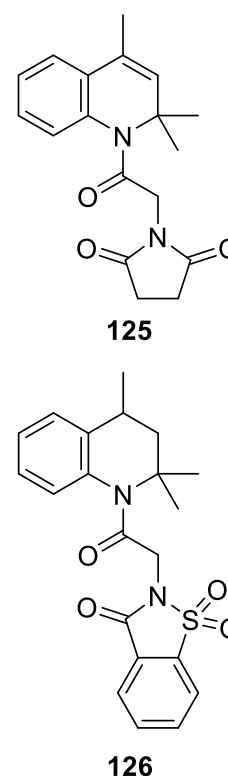


Abbildung 76: Synthese des **ML-SA1** Analogons **124** über zwei verschiedene Routen.

Analog dazu, ebenfalls nach Syntheseroute B, wurde ausgehend von Acetonanil das Didehydroanalogon **125** von **124** als entsprechendes **SF-51** Analogon dargestellt.

Syntheseroute B hat außerdem noch einen weiteren Vorteil: Um die Variationen im „Süden“ der Leitstruktur **ML-SA1** durchzuführen wurde der „Norden“ inclusive Spacer konstant gehalten. Daher ließ sich die Zwischenstufe **123** in großer Menge herstellen und für eine Vielzahl weiterer Substitutionen mit verschiedenen Resten als „Südteil“ nutzen. Die jeweiligen Synthesen bestanden dann in lediglich einem Syntheseschritt, der  $S_N$ -Reaktion mit verschiedenen Imiden.

So konnte Saccharin als Sulfon-Analogon des Phthalimids auf gleiche Weise in nur einem Schritt mit der Zwischenstufe **123** zum **ML-SA1**-Analogon **126** umgesetzt werden.



Die Einführung eines Tetrachlorphthalimid-Substituenten sollte in analoger Weise erfolgen und das Tetrachlor-Analogon durch  $S_N$ -Reaktion von Tetrachlorphthalimid mit der Zwischenstufe **123** darzustellen sein. Die Substitutionsreaktion der Zwischenstufe **123** mit Tetrachlorphthalimid in trockenem DMF und Cäsiumcarbonat<sup>[140]</sup> lieferte jedoch nicht das Tetrachloranalogon **127**. Hier entstand lediglich **128** durch Hydrolyse der Zwischenstufe **123**. Das Tetrachlorphthalimid ging keine Reaktion ein (Abbildung 77 oben). Mit der Intention das Tetrachlorphthalimid für die Substitutionsreaktion stärker nucleophil zu machen wurde es zuerst in sein Natriumsalz überführt<sup>[141-142]</sup>. Nach versuchter Substitutionsreaktion der Zwischenstufe **123** mit diesem Anion wurde die Bildung einer Reihe neuer Produkte beobachtet, das gewünschte **ML-SA1** Analogon war jedoch nicht darunter. Isolierbares Hauptprodukt dieses Syntheseversuchs war das Acetonanil-Derivat **109** (Abbildung 77 unten).

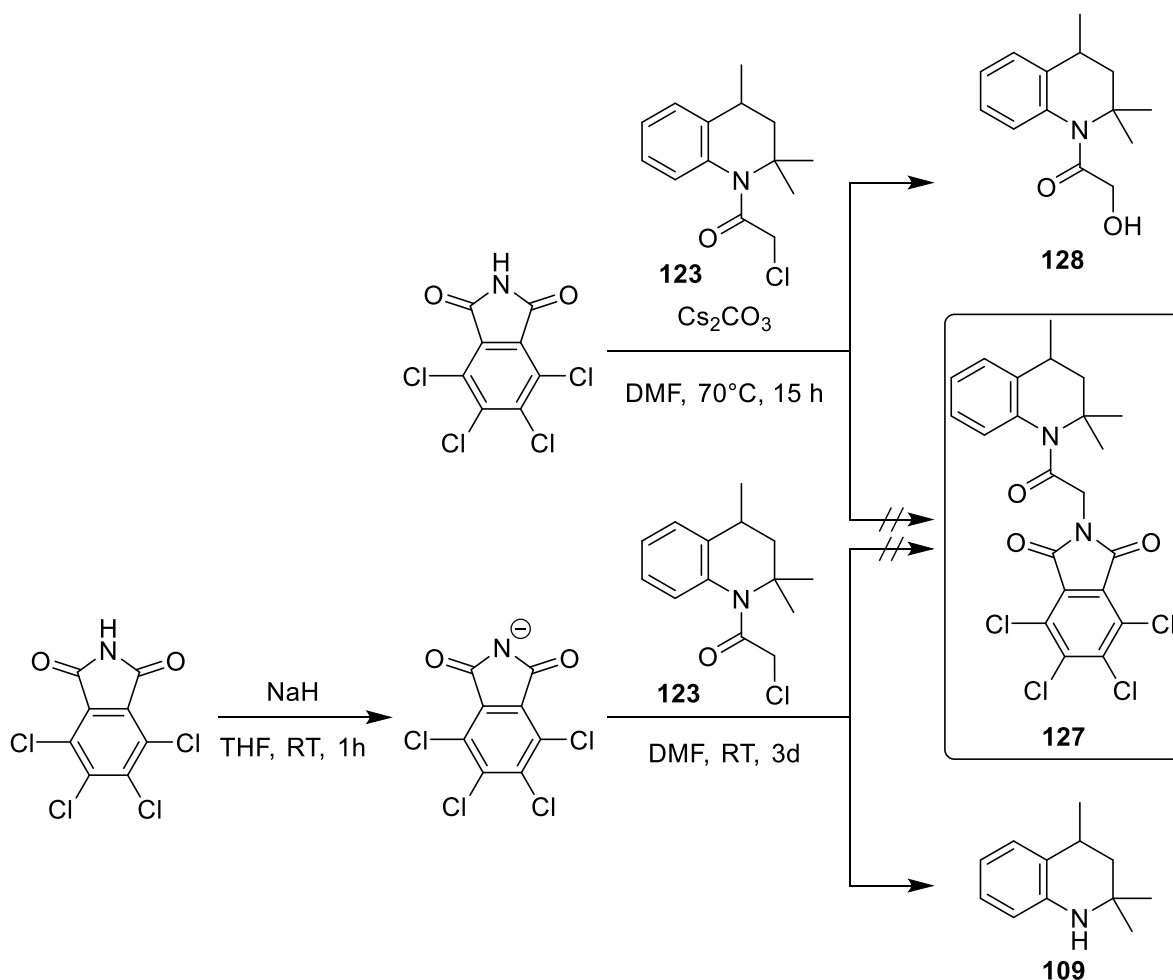
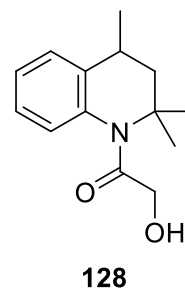


Abbildung 77: Versuche zur Darstellung des Tetrachlor-Analogon **127**.



Aufgrund der Hydrolyse der Zwischenstufe im ersten Versuch wurde auf den Vorschlag von Escudero *et al.*<sup>[140]</sup> eingegangen und zusätzlich zum wasserfreien Lösungsmittel Molekularsieb zugesetzt. Durch den Zusatz von Natriumiodid sollte ähnlich einer Finkelstejn-Reaktion außerdem in der Zwischenstufe **123** *in situ* eine noch bessere Abgangsgruppe generiert werden. Außerdem wurde nach Bansonde *et al.*<sup>[139]</sup> die Verwendung von DMSO und Kaliumcarbonat versucht. In einem Versuch bei 70°C konnte hier keinerlei Umsetzung beobachtet werden. Unter Temperaturerhöhung auf 110°C kam es zur Substitutionsreaktion, allerdings entstand nicht das gewünschte Produkt **127**, sondern das ringgeöffnete **129** (Abbildung 78). Offensichtlich müssen trotz Verwendung von trockenem DMSO und Zusatz von Molekularsieb noch Spuren von Wasser im Reaktionsgemisch vorhanden gewesen sein, sodass es neben der gewünschten Substitutionsreaktion zur Hydrolyse des Imids und nachfolgender Decarboxylierung kam.

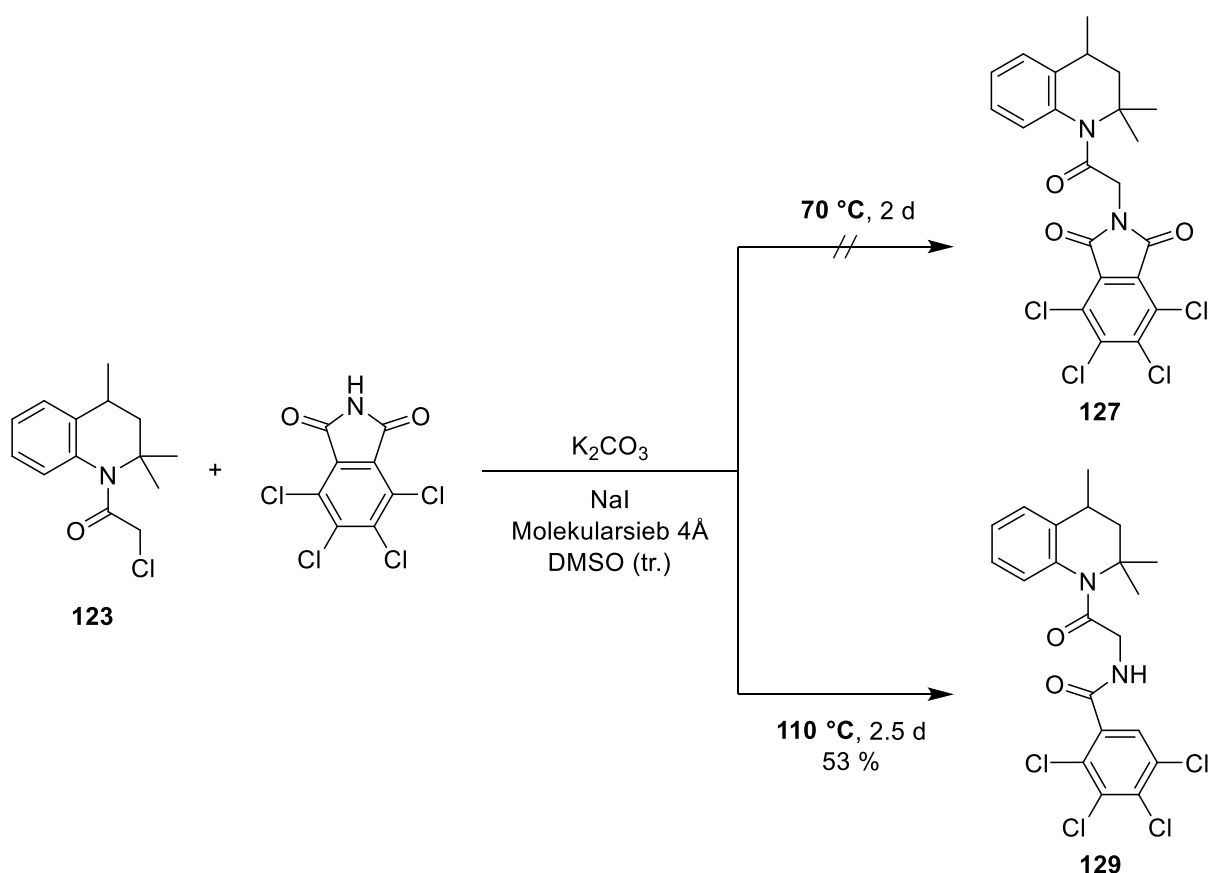


Abbildung 78: Versuche zur Darstellung des Tetrachlor-Analogons **127** und Bildung des ringgeöffneten **129**.

Um auch diese Hydrolyse zu verhindern, wurde auf frisch über Natrium getrocknete und destillierte Lösungsmittel ausgewichen, sodass der Reaktionsansatz absolut wasserfrei gehalten wurde. Zudem wurde die obige Vorgehensweise beibehalten und der Reaktionsansatz zusätzlich mit Molekularsieb versetzt. Als Base wurde auf Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (LiHMDS) ausgewichen um das Einschleppen von Wasser durch hygroskopische Basen zu vermeiden. In trockenem THF, welches nur bis 75 °C zu erhitzen

geht, kam es dennoch zu keinerlei Reaktion, eine Hydrolyse konnte aber ebenfalls nicht beobachtet werden. Die Verwendung von trockenem Dioxan und Heizen auf 105 °C brachte schließlich das gewünschte Tetrachlor-Analogon **127** hervor.

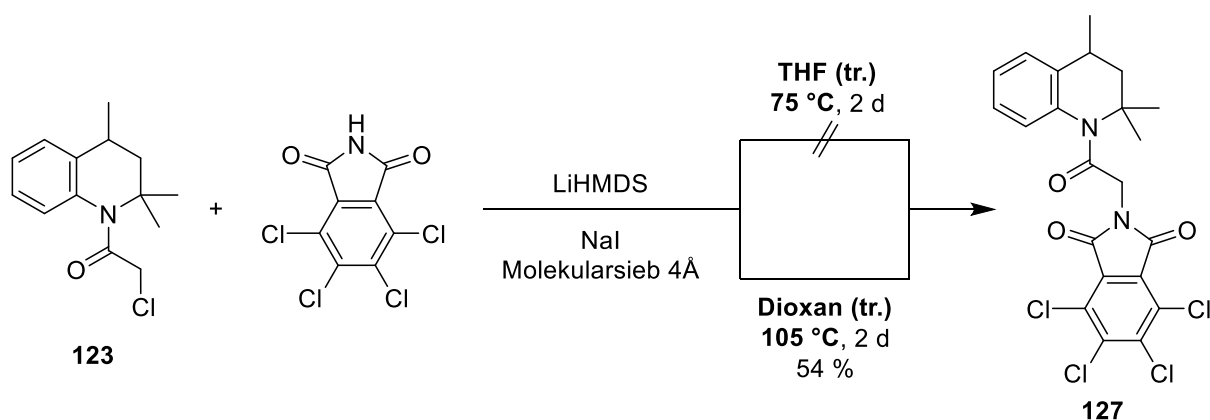
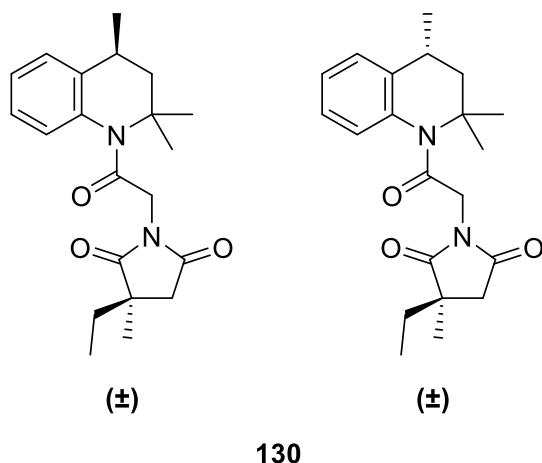


Abbildung 79: Darstellung des Tetrachlor-Analogons **127**.

Ethosuximid, welches ebenfalls eine Imid-Grundstruktur aufweist, wirkt als Antiepileptikum bereits selbst blockierend auf Calcium-Kanäle. Daher erschien der Einbau der Ethosuximid-Struktur anstelle des Phthalimids als vielversprechend um eine möglichst starke Wechselwirkung mit Ionenkanälen zu erzielen. Das **ML-SA1** Analogon mit Ethosuximid-Substituenten (**130**) konnte nach der in Abbildung 78 gezeigten Syntheseroute in DMSO mit Kaliumcarbonat, Natriumiodid und Molekularsieb dargestellt werden.

Da Ethosuximid an Position 3 selbst ein Stereozentrum aufweist und als Racemat eingesetzt wurde, führt die Synthese zusammen mit dem ebenfalls racemischen **109** zu einem racemischen Gemisch von Diastereomeren. Es entstehen vier verschiedene Verbindungen, von denen jeweils zwei zueinander enantiomer sind. Obwohl sich Diastereomere in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften unterscheiden und somit auch theoretisch physikalisch trennbar sind, ist eine chromatographische Trennung von **130** nicht gelungen.



Auch in der HPLC (Acetonitril/Wasser 80:20, Säule: Synergi™ 4 µm Hydro-RP 80 Å, LC Column 250 x 4.6 mm), wo für gewöhnlich eine sehr gute Trennung erreicht wird, wurden die Diastereomere von **130** nicht aufgetrennt. Selbst im NMR waren keine Unterschiede der chemischen Verschiebungen feststellbar. Die Peaks der NMR-Spektren zeigten lediglich Doppelspitzen, was von den beiden Diastereomeren herrührt.

Außerdem wurden das voluminösere Naphthalimid, welches im Vergleich zu Phthalimid einen weiteren Phenylring trägt, sowie als polarerer Substituent Theobromin eingeführt. Die Zwischenstufe aus „Norden“ und Spacer wurde zwischenzeitlich ebenfalls verbessert. Hier wurde das hydrierte Acetonanil **109** mit Bromessigsäurebromid statt mit Chloressigsäurechlorid umgesetzt, sodass mit Bromid eine bessere Abgangsgruppe bereit stand (Verbindung **131**). Damit konnte in der folgenden Substitution auf Zugabe von Natriumiodid verzichtet werden. Die Umsetzung von Naphthalimid mit **131** zu **132** gelang nach beiden Methoden, sowohl mit Kaliumcarbonat<sup>[143]</sup> als auch in noch besserer Ausbeute mit LiHMDS (Abbildung 80). Letztere Methode liefert generell eine sauberere Umsetzung mit weniger Nebenprodukten.

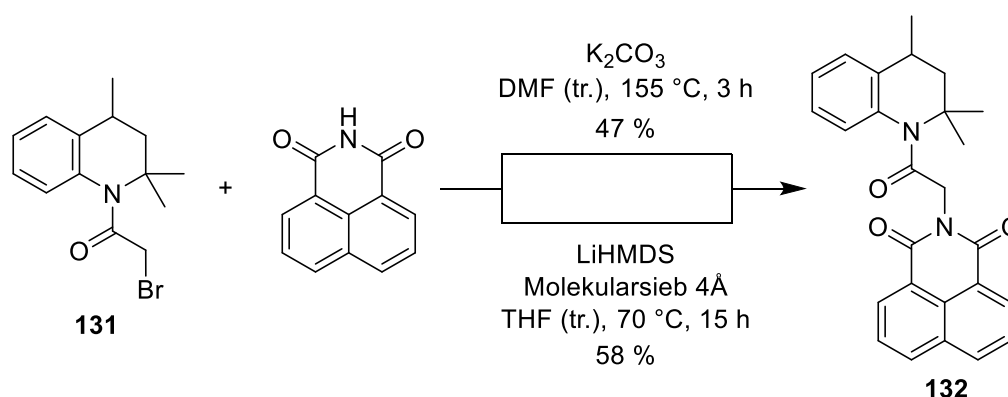


Abbildung 80: Darstellung des **ML-SA1** Analogons **132** mit voluminösem Naphthalimid-Substituent.

Die Substitution von Theobromin an die Zwischenstufe gelang nach der bewährten Methode mit LiHMDS nur schlecht. Eine bessere Umsetzung zu **133** wurde nach einer von Soltani Rad *et al.*<sup>[144]</sup> publizierten Methode mit Kaliumcarbonat und dem Phasentransferkatalysator Tetrabutylammoniumbromid in DMF erreicht (Abbildung 81).

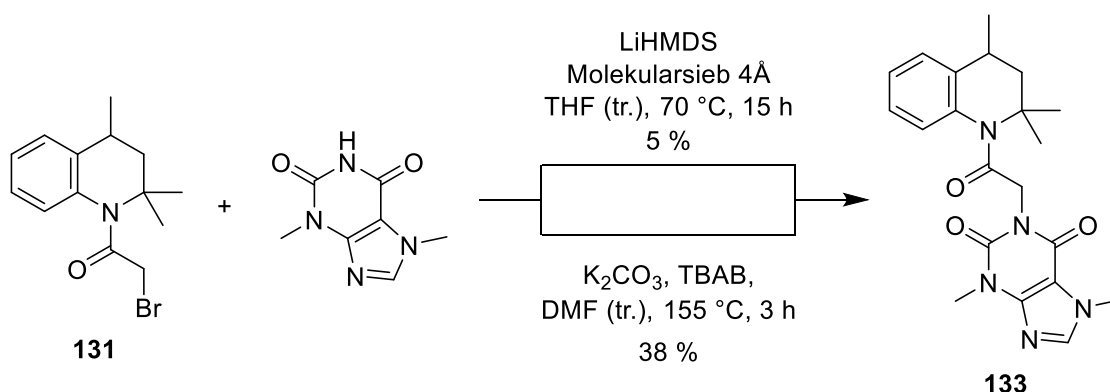


Abbildung 81: Darstellung des **ML-SA1** Analogons **133** mit Theobromin-Substituent.

Aufgrund der interessanten biologischen Aktivität des Tetrachlor-Analogons **127** (siehe Abschnitt 4.4 Biologische Testung, Diskussion der Testergebnisse) sollten weitere halogenierte Phthalimid-Analoga und Analoga mit anderen elektronenziehenden Substituenten dargestellt werden. Die Wahl fiel auf ein Dichlor-, ein Tetrafluor- und verschiedene Nitro-Derivate. Nach der bewährten wasserfreien Methode mit LiHMDS gelang die Darstellung der Analoga **134**, **135** und **136** in guten Ausbeuten (Abbildung 82). Im Gegensatz zu Tetrachlorphthalimid war hier durchweg, auch für das Dichlorphthalimid, weniger Hitze für die Umsetzung notwendig, sodass die Substitution mit **123** in THF bei 75 °C zu den gewünschten **ML-SA1** Analoga führte.

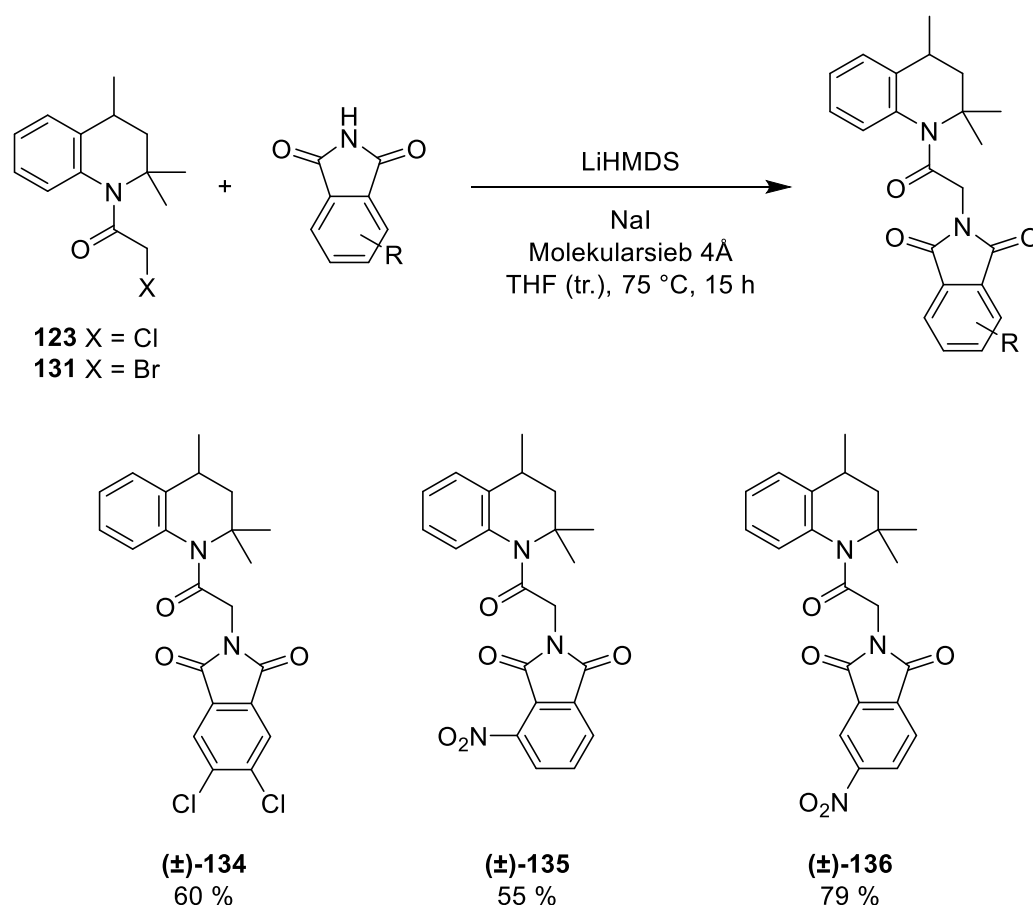
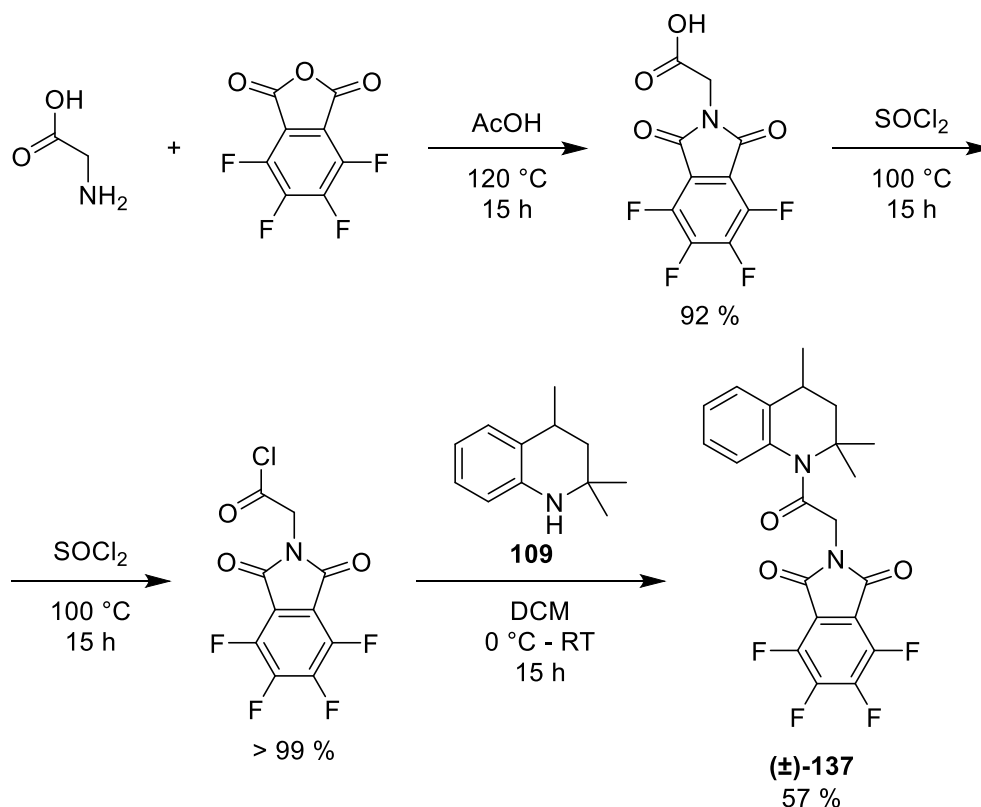


Abbildung 82: Darstellung von **ML-SA1** Analoga mit elektronenziehenden Substituenten im "Süden".

Da kein Tetrafluorphthalimid, wohl aber Tetrafluorphthalsäureanhydrid kommerziell zu erhalten war, wurde das Tetrafluor-Analogon **137** ähnlich der oben beschriebenen Syntheseroute A dargestellt. Das Tetrafluorphthalsäureanhydrid wurde dabei wiederum mit Glycin zum Tetrafluorphthaloylglycin umgesetzt<sup>[145]</sup>. Dieses wurde dann mit Thionylchlorid aktiviert<sup>[145-146]</sup> um die Reaktion mit dem hydrierten Acetonanil **109** einzugehen. Auf diese Weise konnte das Tetrafluor-Analogon **137** in guter Ausbeute dargestellt werden (Abbildung 83).

Abbildung 83: Darstellung des Tetrafluor-Analogons **137**.

Da nicht bekannt war, in wieweit die Imid-Struktur für die biologische Aktivität von **ML-SA1** verantwortlich ist, sollten außerdem Isoindolin und Isoindolinon anstelle des Phthalimids eingeführt werden. Die Synthese von Isoindolin und Isoindolinon ist durch Reduktion von Phthalimid möglich<sup>[147-153]</sup>. Die Reduktion nur einer Carbonylgruppe des Phthalimids erfolgte wie bereits von Arizpe *et al.* und Norman *et al.* beschrieben<sup>[148-149]</sup> mit Zinn und Salzsäure. In der Literatur allerdings nicht beschrieben, bildeten sich bei dieser Reduktion neben dem gewünschten Isoindolinon in großer Menge Kristalle des Dimers **138** (Abbildung 85). Die Struktur des unerwarteten Dimers konnte mittels Massenspektrometrie und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie aufgeklärt und durch eine Kristallstruktur bestätigt werden (Abbildung 84). Dunet *et al.*<sup>[154]</sup> beschreiben die Bildung von **138** aus Isoindolinon und 3-Hydroxyisoindolinon bei der elektrochemischen Reduktion von Phthalimid.

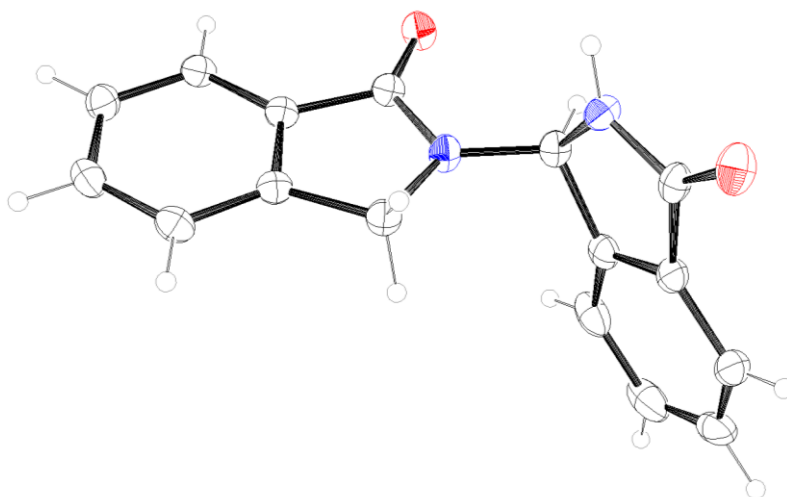


Abbildung 84: Kristallstruktur des Dimers (±)-[1,2'-Bisinsolin]-1',3-dion (**138**).  
Farbschema: Kohlenstoff: schwarz, Sauerstoff: rot, Stickstoff: blau, Wasserstoff: grau.

Das Isoindolinon konnte dann wie zuvor die Imide mit der Zwischenstufe **123** in einer Substitutionsreaktion zum Lactam-Analogon **139** von **ML-SA1** umgesetzt werden. Ähnlich wie oben für das Tetrachlorphthalimid beschrieben brachte der Syntheseversuch mit Kaliumcarbonat in DMSO kaum das gewünschte Substitutionsprodukt **139** hervor, hingegen entstand wiederum die hydrolysierte Form des Zwischenprodukts **123**. Unter den oben optimierten wasserfreien Bedingungen, welche eine Hydrolyse ausschließen, gelang dann die Darstellung von **139** in ordentlicher Ausbeute (Abbildung 85).

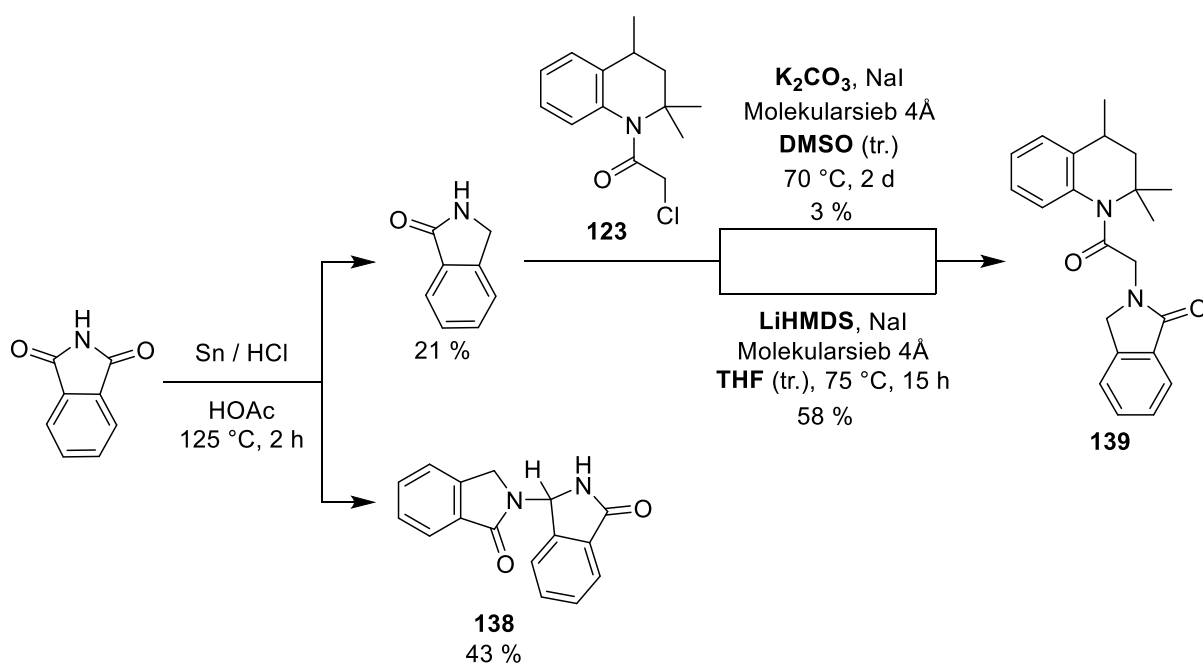


Abbildung 85: Darstellung des Isoindolinon-Analogons **139**.

Die Reduktion beider Carbonylgruppen des Phthalimids zum Isoindolin ist in der Fachliteratur mehrfach beschrieben, sowohl direkt mit Boran<sup>[150-152]</sup> als auch mit Natriumborhydrid und Bortrifluorid<sup>[153]</sup>, woraus sich *in situ* Boran bildet. Aufgrund der als besser beschriebenen Ausbeute wurden letztere Bedingungen für die Reduktion gewählt. Die Darstellung des Isoindolins aus Phthalimid gelang wie beschrieben. Es stellte sich aber heraus, dass Isoindolin extrem instabil ist und sich innerhalb weniger Tage bei Raumtemperatur sowie im Gefrierschrank vollständig zersetzt. Da derart instabile Produkte als potentielle Ionenkanalaktivatoren ungeeignet sind, wurde auf weitere Umsetzung von Isoindolin zu einem reduzierten **ML-SA1** Analogon verzichtet.

Durch Einführung eines Maleinimid-Substituenten sollte eine weitere große Bandbreite an Variationen des „Südteils“ möglich sein. Maleinimid reagiert als gutes Dienophil in Diels-Alder Reaktionen. Ein **ML-SA1** Analogon mit Maleinimid-„Südteil“ könnte so nachträglich sehr schnell und einfach zu einer Reihe verschiedener Analoga umgesetzt werden. Die Darstellung des Maleinimid-Analogons **140** von **ML-SA1** stellte sich allerdings als kompliziert heraus: Zunächst war geplant, die Synthese analog zu der des Succinimid-Analogons **124** durchzuführen. Aus der Schmelze von Maleinsäureanhydrid und Glycin entstand jedoch ein nicht analysierbares festes Produkt, welches sich auch nicht weiter mit Thionylchlorid und der Kopfgruppe **109** umsetzen ließ (Abbildung 86). Vermutlich trat hier bereits Polymerisation ein (Abbildung 88). Um der Bildung eines festen unlöslichen Polymers entgegenzuwirken wurde in einem zweiten Versuch in Lösungsmittel gearbeitet. Song *et al.*<sup>[155]</sup> beschreiben die Synthese des *N*-alkylierten Maleinimids aus Maleinsäureanhydrid und Glycin in Eisessig. Der Versuch brachte jedoch lediglich das ringgeöffnete Derivat **141** hervor. Dieses sollte sich laut Koehler *et al.*<sup>[156]</sup> unter Hitze und Abtrennung des bei der Reaktion entstehenden Wassers wieder zum *N*-alkylierten Maleinimid **142** schließen lassen. Der Versuch lieferte jedoch das gewünschte Produkt **142** in nur 3.4 % Ausbeute (Abbildung 86). Clevenger und Turnbull beschreiben ebenfalls, dass ausgehend von Maleinsäureanhydrid wegen des ineffektiven finalen Ringschlusses auf diesem Syntheseweg schlechte Ausbeuten zu erwarten sind<sup>[157]</sup>.

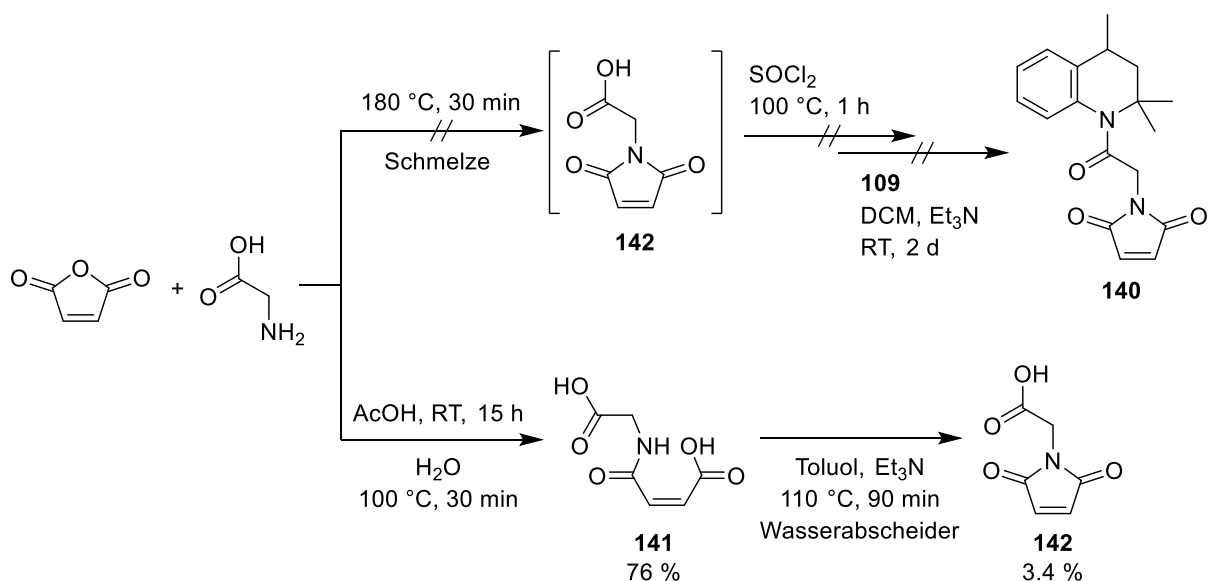


Abbildung 86: Versuche zur Synthese des *N*-Carboxymethylmaleinimids als Vorstufe von **140**.

Da der Aufbau des neuen „Südens“ incl. Spacer aus Maleinsäureanhydrid und Glycin nicht zielführend war, wurde auf die schon in Abbildung 76 dargestellte Route B ausgewichen (Abbildung 87).

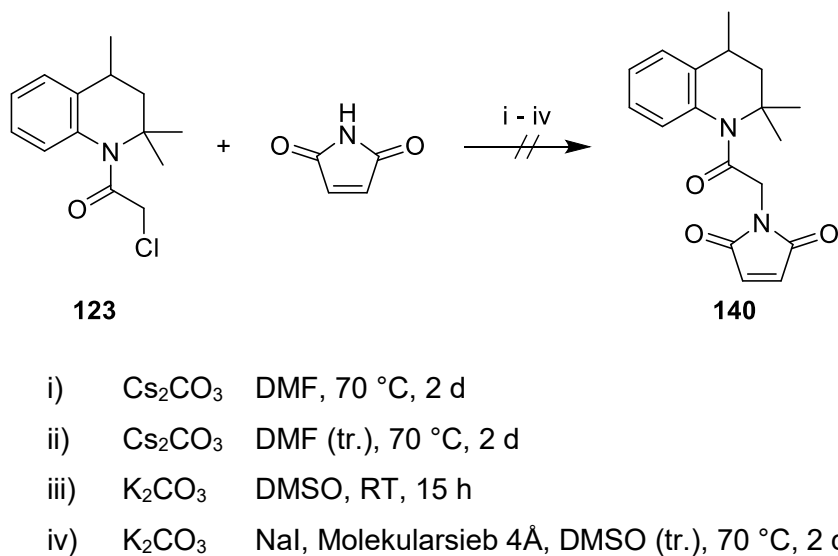


Abbildung 87: Versuche zur *N*-Alkylierung von Maleinimid.

Die Zwischenstufe **123** aus „Norden“ incl. Spacer war oben bereits beschrieben. Diese sollte dann durch *N*-Alkylierung von Maleinimid das **ML-SA1** Analogon **140** liefern. Hier traten ähnliche Probleme wie bei der *N*-Alkylierung von Tetrachlorphthalimid auf: In einem ersten Versuch mit Cäsiumcarbonat in DMF <sup>[140]</sup> kam es erneut zur Hydrolyse der Zwischenstufe **123**, sodass sich im Produkt **128** anstelle des Chlor-Substituenten eine Hydroxylgruppe befand. Das gewünschte **ML-SA1** Analogon **140** war nicht isolierbar. Auch die Verwendung von trockenem DMF brachte nicht den erwarteten Erfolg. Hier war ebenso wie unter Verwendung



von Kaliumcarbonat nach Bansode *et al.*<sup>[139]</sup> keine Umsetzung zu beobachten. Selbst durch den zuvor bei anderen Imiden erfolgreichen Zusatz von Natriumiodid und Molekularsieb konnte das Produkt **140** nicht isoliert werden. Zwar wurde das Edukt nicht hydrolysiert, es entstand jedoch lediglich ein neues Produkt, welches sich in der Dünnschichtchromatographie nicht von der Startlinie bewegte. Da Maleinsäureanhydrid sowie Maleinimid auch Michael-Systeme darstellen, neigen diese besonders in polaren Lösungsmitteln wie DMSO und DMF unter Baseneinfluss stark zur Polymerisation<sup>[158-160]</sup> wie in Abbildung 88 dargestellt.

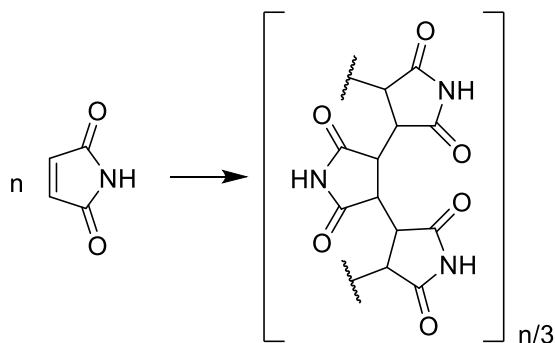


Abbildung 88: Polymerisation von Maleinimid.

Da sowohl die direkte *N*-Alkylierung als auch die Reaktion von Maleinsäureanhydrid und Glycin nicht zu den gewünschten *N*-alkylierten Maleinimiden führten, bestand schließlich noch die Möglichkeit einer Mitsunobu-Reaktion. Hierfür wäre das zuvor in Fehlversuchen entstandene **128** als Ausgangssubstanz zu verwenden. Da aber das Maleinimid ohnehin eingeführt werden sollte um daran in Diels-Alder Reaktionen weitere Reste anzubauen, wurde nach Clevenger und Turnbull<sup>[157]</sup> das Maleinimid durch eine Diels-Alder Reaktion mit Furan vor der Polymerisation geschützt (Abbildung 89). Das Diels-Alder Addukt aus Maleinimid und Furan stellt kein Michael-System mehr dar und lässt sich zwanglos ohne Polymerisation *N*-alkylieren. Durch eine Retro-Diels-Alder Reaktion lässt sich der als Schutzgruppe verwendete Furanring final wieder entfernen<sup>[157, 161]</sup>.

Furan als Dien ging wie geplant die Diels-Alder-Reaktion mit Maleinimid als Dienophil ein. Auch die *N*-Alkylierung des furangeschützten Produkts **143** mit **131** funktionierte nach der zuvor optimierten wasserfreien Methode und lieferte das **ML-SA1** Analogon **144**. Die Retro-Diels-Alder Reaktion lief besonders sauber und quantitativ ab: Durch Erhitzen von **144** auf 170 – 200 °C im Vakuum in einem Sublimator schied sich das saubere Produkt **140** an der Kristallisationsfläche ab während das frei werdende Furan im Vakuum abgezogen wurde. Auf diesem Weg konnte schließlich sehr effizient das gewünschte Maleinimid-Analogon von **ML-SA1** dargestellt werden (Abbildung 89). Zudem war bereits mit der Vorstufe **144** ein weiterer Schritt, durch Diels-Alder Reaktionen das Maleinimid zu variieren, erfüllt.

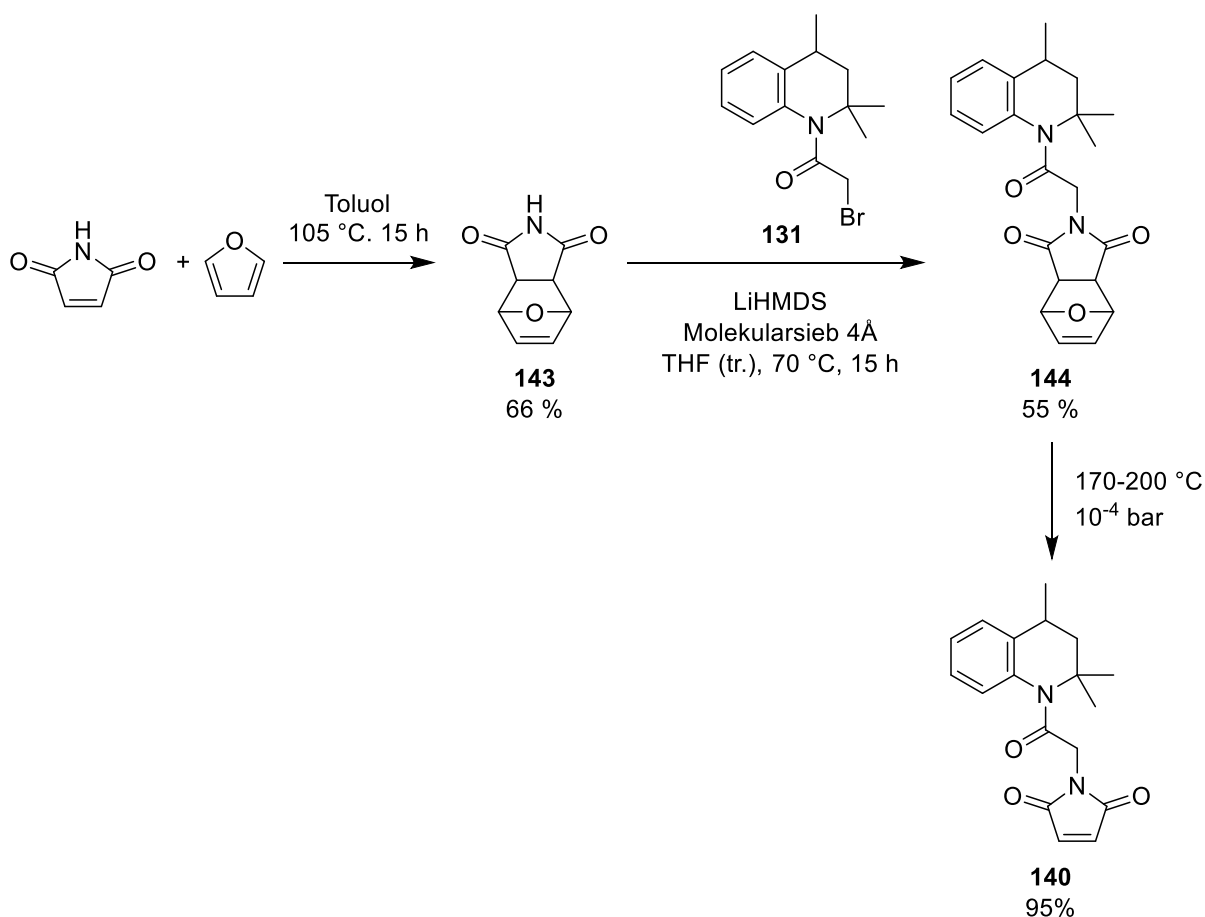


Abbildung 89: Darstellung des *N*-alkylierten Maleinimids **140** über Maskierung mit Furan.

Da der Weg zu **140** ohnehin über eine Diels-Alder Reaktion führt, wurde für weitere Diels-Alder-Variationen nicht von **140** ausgegangen, sondern initial Maleinimid den Diels-Alder Reaktionen mit den entsprechenden Dienen unterzogen und anschließend mit **131** *N*-alkyliert (Abbildung 90). Auf diese Weise konnten die in Tabelle 4 aufgeführten Diels-Alder Addukte mit 1,3-Butadien, Cyclopentadien und 3-Bromfuran dargestellt und *N*-alkyliert werden.

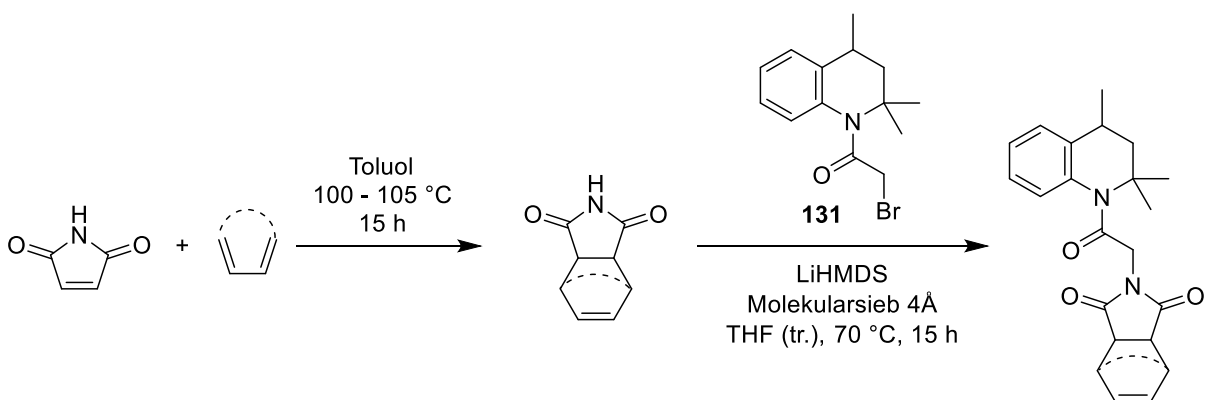

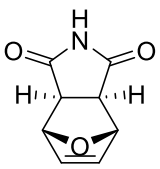
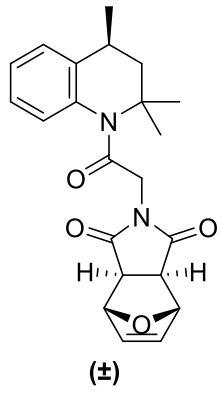

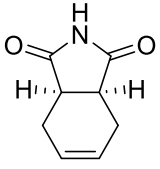
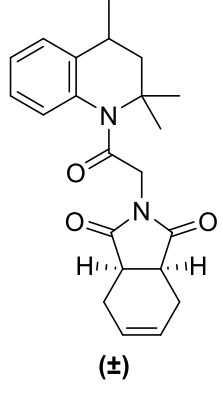

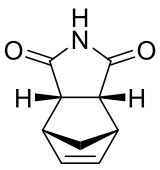
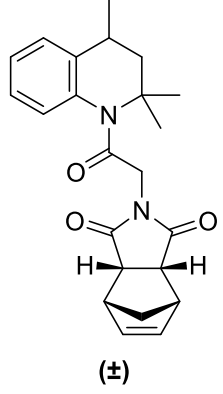
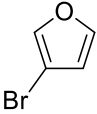
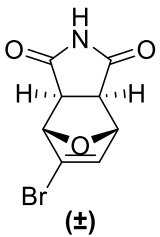
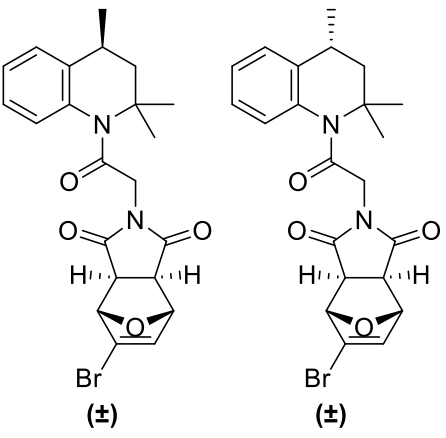


Abbildung 90: Synthese "im Süden" variiertes **ML-SA1** Analoga mittels Diels-Alder Cycloaddition und *N*-Alkylierung.

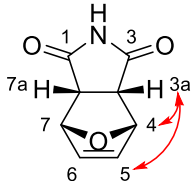
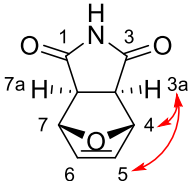
Tabelle 4: Diels-Alder Edukte und Cycloaddukte und daraus dargestellte **ML-SA1** Analoga.

Dien	Diels-Alder Addukt	ML-SA1 Analogon
	 <b>143</b> 66 %	 <b>144</b> 55 % (±)
	 <b>145</b> 78 %	 <b>146</b> 68 % (±)
	 <b>147</b> 70 %	 <b>148</b> 57 % (±)
	 <b>149</b> 90 % (±)	 <b>150</b> 59 % (±)

In Diels-Alder [4+2]-Cycloadditionen werden ähnlich den oben beschriebenen Huisgen-[3+2]-Cycloadditionen (Absatz 3.1.1) konzertiert mehrere Bindungen über einen cyclischen Übergangszustand gebildet. Dabei werden die neuen  $\sigma$ -Bindungen von einer Seite des  $\pi$ -System aus gebildet. Somit entstehen ausgehend von der *cis*-Doppelbindung im Maleinimid nur *cis*-konfigurierte Addukte. Für das aus 1,3-Butadien generierte Cycloadditionsprodukt **145** sowie dessen *N*-alkyliertes **ML-SA1** Analogon **146** ist somit die Stereochemie alleine durch den Reaktionsverlauf eindeutig festgelegt. Die übrigen Diels-Alder-Addukte **143**, **147** und **149** können zusätzlich durch die Methylen- bzw. Epoxy-Brücke jeweils in der *exo*- oder der *endo*-Konfiguration vorliegen. Die Cycloaddukte von Maleinimid mit Furan (**143**) bzw. Cyclopentadien (**147**) sind bereits beschrieben<sup>[162-164]</sup>. Laut übereinstimmenden NMR-Daten liegt das Furan-Cycloaddukt **143** in der *exo*- und das Cyclopentadien-Cycloaddukt **147** in der *endo*-Konfiguration vor. Für das Cycloadditionsprodukt von 3-Bromfuran **149** liegen keine Vergleichsdaten vor.

Die literaturbeschriebenen Konfigurationen sollten mittels NOE (nuclear Overhauser effect)-Spektren und Kopplungskonstanten bestätigt und die Konfiguration des neuen 3-Bromfuran-Adduktes bestimmt werden. Der nuclear Overhauser effect tritt bei Protonen auf, die sich in räumlicher Nähe befinden, unabhängig von der Anzahl der zwischen ihnen liegenden Bindungen. Wird selektiv die Resonanz eines Protons im  $^1\text{H}$ -NMR angeregt, so ist eine Resonanz bei räumlich benachbarten Protonen messbar. Je kleiner der räumliche Abstand zwischen den Protonen, desto stärker tritt der Effekt auf. Die Grenze eines messbaren Effekts liegt bei einem Abstand der beobachteten Protonen von ca. 4-5 Å. Mit Hilfe des Programms Chem3D (ChemOffice Professional 16.0, Firma PerkinElmer, Waltham, USA) wurden die in Tabelle 5 dargestellten theoretischen Entfernungen der Protonen in den denkbaren Stereoisomeren sowie die Diederwinkel zwischen 3a-H und 4-H simuliert. Aus den simulierten Diederwinkeln lässt sich mit Hilfe der Karplus-Kurve die Kopplungskonstante zwischen zwei Protonen berechnen<sup>[102]</sup>.

Tabelle 5: Simulierte räumliche Entfernungen von Protonen und simulierte Diederwinkel in *endo*- und *exo*-**143**.

	<b>endo-143</b>	<b>exo-143</b>
		
<b>Räumliche Entfernung der Protonen:</b>		
<b>3a-H, 4-H</b>	2.6 Å	2.8 Å
<b>3a-H, 5-H</b>	4.2 Å	3.1 Å
<b>Simulierter Diederwinkel 3a-H, 4-H:</b>	37.2°	80.6°
<b>Berechnete Kopplungskonstante <math>^3J_{3a-H, 4-H}</math>:</b>	6.19 Hz	0.69 Hz

In den beiden möglichen isomeren Formen von **143** ist die Entfernung zwischen 3a-H und 4-H in etwa vergleichbar. Bei diesen Werten von ca. 2.6-2.8 Å ist ein messbarer NOE zu erwarten. Die Entfernung zwischen 3a-H und 5-H unterscheidet sich jedoch deutlich, sodass hier nur bei der *exo*-Verbindung ein deutlicher Effekt auftreten sollte.

Das NOE-Spektrum der Verbindung **143** (Abbildung 91) zeigt bei Anregung der 3a-H Resonanz sowohl für 4-H als auch für 5-H deutliche Resonanzen, wie sie nur für die *exo*-Konfiguration zu erwarten sind. Auch in den berechneten Kopplungskonstanten<sup>[102]</sup> zeigt sich der Unterschied der Isomere deutlich. Für das *endo*-Isomer ist mit der berechneten Kopplungskonstante  $^3J_{3a-H, 4-H} = 6.19$  Hz eine starke Kopplung der Protonen 3a-H und 4-H zu erwarten. Für das *exo*-Isomer ist die berechnete Kopplungskonstante mit  $^3J_{3a-H, 4-H} = 0.69$  Hz hingegen so klein, dass kaum mit einer messbaren Kopplung zu rechnen ist. Da das gemessene  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum der Verbindung **143** für die Protonen 3a-H bzw. 7a-H ein scharfes Singulett-Signal ergibt und auch im H-H Cosy keine Kopplung von 3a-H zu 4-H erkennbar ist, weist auch dies auf das Vorliegen der *exo*-Verbindung hin. Somit können die Daten von Gooden<sup>[162]</sup> bestätigt werden.

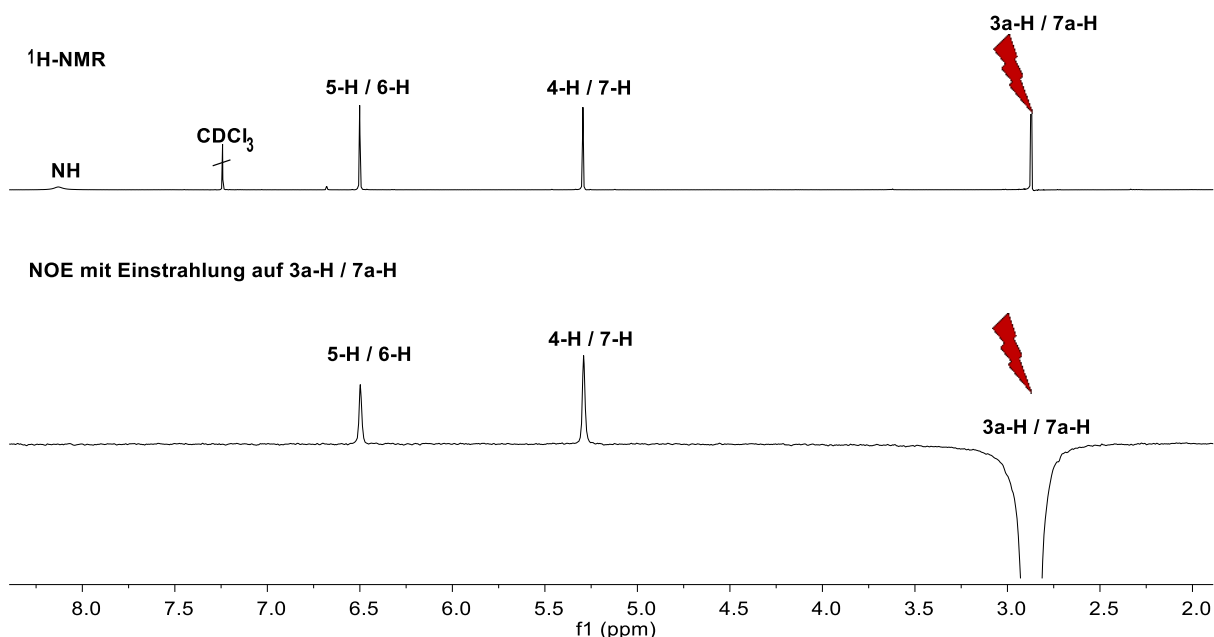
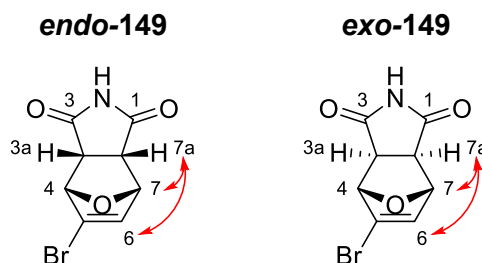


Abbildung 91: NOE Experiment der Verbindung **143**. Oben:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum der Verbindung **143**. Unten: NOE-Experiment bei selektiver Anregung der 3a-H-Resonanz.

Auf ähnliche Weise ließ sich auch die *endo*-Konfiguration der Verbindung **147** über NOE-Experimente, Simulation von Winkeln und Entfernungen und Berechnung der theoretischen Kopplungskonstanten bestätigen. Gleichzeitig zeigt die Übereinstimmung der hier durch Simulation und NOE-Experimente bestimmten Konfigurationen mit den zuvor publizierten Daten<sup>[162-164]</sup>, dass die angewandten analytischen Verfahren geeignet sind, auch für unbekannte Produkte wie **149** die Konfiguration zu bestimmen. Es lies sich mit diesen Methoden sowohl die *exo*-Konfiguration von **143** sowie die *endo*-Konfiguration von **147**

nachweisen. Tabelle 6 zeigt die simulierten und berechneten Werte beider möglicher Isomere der bisher unbekannten Verbindung **149**:

Tabelle 6: Simulierte räumliche Entfernungen von Protonen und simulierte Diederwinkel in *endo*- und *exo*-**149**.



<b>Räumliche Entfernung der Protonen:</b>		
<b>7a-H, 7-H</b>	2.6 Å	2.8 Å
<b>7a-H, 6-H</b>	4.2 Å	3.1 Å
<b>Simulierter Diederwinkel 7a-H, 7-H:</b>		
	36.9°	80.6°
<b>Berechnete Kopplungskonstante <math>^3J_{7-H, 7a-H}</math></b>		
	6.30 Hz	0.69 Hz

Die simulierten räumlichen Distanzen der relevanten Protonen verhalten sich in den Isomeren von **149** ebenso wie in **147** ohne Bromsubstituent. Wie im NOE-Experiment in Abbildung 92 zu sehen zeigen die Protonen 6-H und 7-H bei Anregung der 7a-H-Resonanz einen vergleichbaren NOE-Effekt. Dies deutet auch in dieser Verbindung aufgrund der kleineren räumlichen Distanzen auf die *exo*-Verbindung hin. Auch die simulierten Diederwinkel und daraus berechneten Kopplungskonstanten weichen nur geringfügig von der oben aufgeführten Verbindung **143** ab, sodass im Falle einer *endo*-Verbindung von einer deutlichen Kopplung der Protonen 3a-H zu 4-H und 7a-H zu 7-H auszugehen ist. Im Fall der *exo*-Verbindung ist durch die kleine Kopplungskonstante von  $^3J_{7-H, 7a-H} = 0.69$  Hz wie zuvor kaum eine Kopplung zu erwarten. Im  $^1\text{H-NMR}$  der Verbindung zeigen die Protonen 3a-H und 7a-H Kopplungen nur zueinander, nicht jedoch zu 4-H oder 7-H. Auch dies zeigt wie schon das NOE-Experiment, dass auch Verbindung **149** in der *exo*-Konfiguration vorliegt.

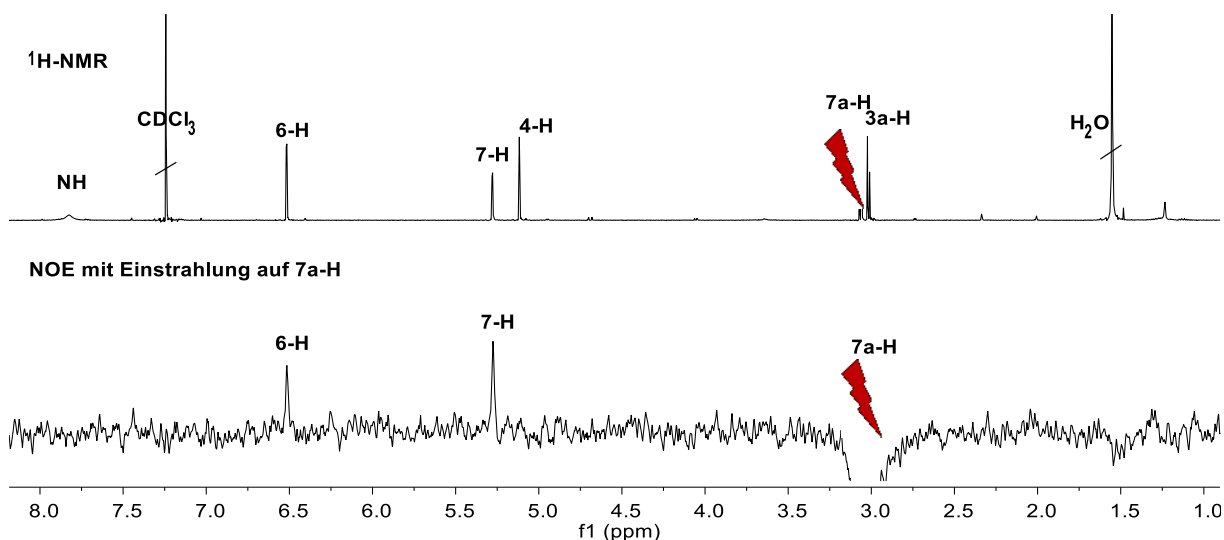


Abbildung 92: NOE Experiment der Verbindung **149**. Oben:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum der Verbindung **149**. Unten: NOE-Experiment bei selektiver Anregung der 7a-H-Resonanz.

Ob sich bei Diels-Alder Reaktionen die entsprechenden *exo*- oder *endo*-Produkte bilden hängt in erster Linie von der Reaktionstemperatur ab. Bei Hitze bildet sich bevorzugt das *exo*-, bei kühleren Bedingungen bevorzugt das *endo*-Derivat<sup>[165]</sup>. Die vorangehend beschriebenen Reaktionen wurden alle im selben Temperaturbereich von 100 – 105°C durchgeführt, wobei sich je nach verwendetem Edukt die *exo*- bzw. *endo*-Derivate bildeten. Somit hängt die Temperaturschwelle, welche über die Bildung der *exo*- bzw. *endo*-Produkte entscheidet, stark von den jeweiligen Reaktanden ab und kann nicht pauschalisiert werden.

Bei den Cycloadditionsprodukten **143**, **145** sowie **147** handelt es sich um Meso-Verbindungen. Die Moleküle weisen eine Spiegelebene auf, deshalb sind sie achiral. Durch *N*-Alkylierung der Cycloadditionsprodukte ist keine Änderung der Konfiguration im Ringsystem zu erwarten, sodass die oben bestimmten Konfigurationen beibehalten werden. Die *N*-Alkylierung mit dem racemischen **131** ergibt demnach die Racemate ( $\pm$ )-**144**, ( $\pm$ )-**146** und ( $\pm$ )-**148**.

Aufgrund des Brom-Substituenten weist das Cycloadditionsprodukt **149** keine Spiegelebene auf und liegt somit selbst als Racemat vor. Die *N*-Alkylierung mit dem ebenfalls racemischen **131** führt zur Bildung aller vier möglichen Isomere, von denen jeweils zwei zueinander enantiomer sind und sich zu den jeweils anderen diastereomer verhalten. Eine Trennung der Diastereomere war jedoch, wie zuvor für Verbindung **130** beschrieben, nicht möglich.

Obwohl der „Süden“ der Verbindungen **144**, **146** und **148** als meso-Verbindung vorliegt und frei drehbar sein sollte, demnach für die Atome 3a-H/7a-H, 4-H/7-H sowie 5/6 jeweils mit dem Zusammenfallen der NMR-Signale zu rechnen wäre, treten in den NMR-Spektren aller drei Verbindungen getrennte Signale für die einzelnen Atome auf. Dies kann zwei Gründe haben: Zum einen kann durch die Amid-Bindung, wie zuvor für die Verbindungen **114** und **116** beschrieben, die freie Drehbarkeit eingeschränkt sein und dies somit zum Auftreten von

Rotameren führen. Dagegen spricht hier, dass durch Temperaturerhöhung bis 80 °C keine Koaleszenz der Signale erzielt werden konnte, wobei hohe Rotationsbarrieren von über 150 – 170 °C laut Literatur bei Amidderivaten auch keine Seltenheit sind<sup>[137]</sup>. Die zweite und wichtigere Erklärung liegt in der Topizität. Durch das Stereozentrum an C-4 des Acetonanils sind sowohl die Methylengruppe des Spacers als auch alle Atome der Südteile diastereotop. Somit können sie zwar zufällig die gleiche chemische Verschiebung im NMR haben, wie im Fall von **144**, **146** und **148** erklärt dies jedoch auch die unterschiedliche chemische Verschiebung und die für jedes Atom einzeln auftretenden Signalsätze.

Für weitere Diels-Alder Reaktionen war analog zu Furan auch die Addition von Thiophen und Pyrrol geplant. Die versuchte Umsetzung von Thiophen mit Maleinimid brachte nach Erhitzen lediglich die Edukte zurück. Hier trat keinerlei Reaktion ein. Im Furan ist durch die hohe Elektronegativität des Sauerstoffatoms die gleichmäßige Delokalisation der Elektronen gestört. Somit hat Furan einen starken Dien-Charakter. Durch die ausgeprägte Aromatizität des Thiophens geht dieses gewöhnlich keine Diels-Alder Reaktionen ein. Die Umsetzung von Thiophen und Maleinsäureanhydrid wurde zwar beschrieben, jedoch ist dafür ein Druck von mindestens 8000 bar erforderlich<sup>[166]</sup>.

Auch Pyrrol stellt ein weniger gutes Dien dar als Furan und reagiert schlecht in Diels-Alder Reaktionen. So konnte bei der versuchten Reaktion von Pyrrol mit Maleinimid zwar eine Umsetzung beobachtet werden, Produkt war jedoch nicht das Diels-Alder-Addukt **151**, sondern das durch S<sub>E</sub>Ar-Reaktion des Imids an das elektronenreiche Pyrrol entstandene 3-(1*H*-Pyrrol-2-yl)pyrrolidin-2,5-dion (**152**)<sup>[167]</sup>. Dieses wurde dann auch wie die Diels-Alder Addukte mit **131** weiter zum **ML-SA1** Analogon **153** umgesetzt (Abbildung 93). Auch hier entsteht aufgrund der Kupplung von zwei racemischen Verbindungen ein racemisches Diastereomerenpaar, welches jedoch auch hiert nicht getrennt werden konnte.

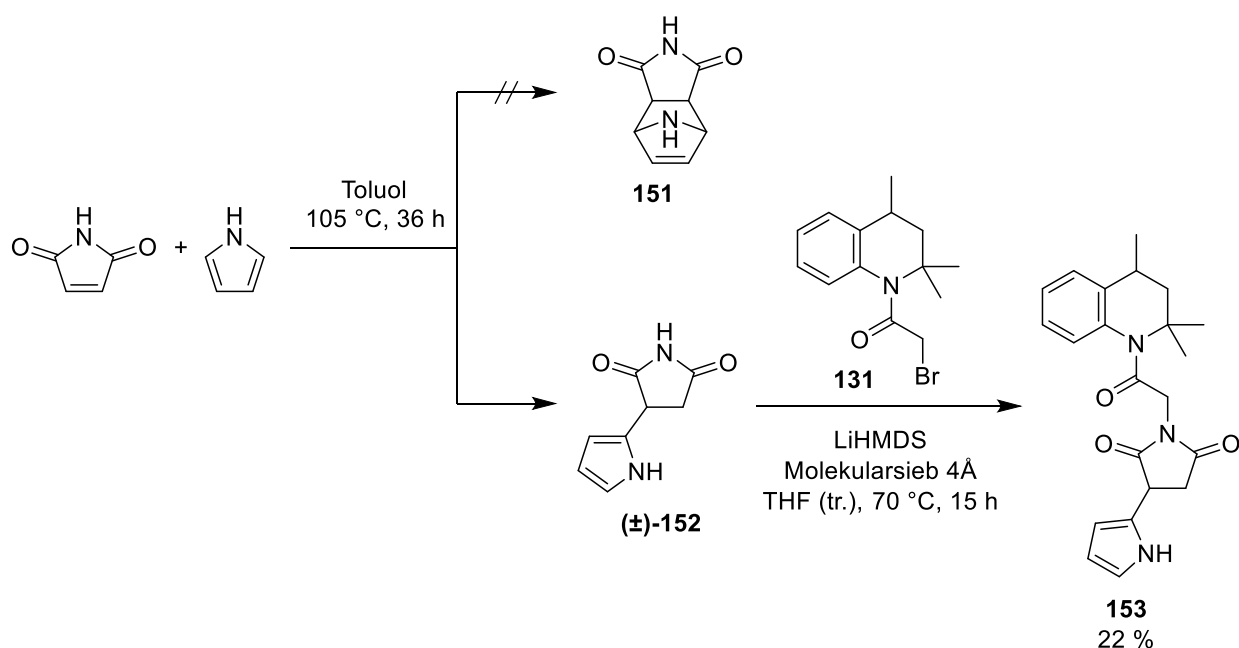


Abbildung 93: Versuchte Diels-Alder Reaktion von Maleinimid und Pyrrol und Darstellung von **153**.



### 3.3.4 Verlängerung des Spacers

Zur vollständigen systematischen Variation der Leitstruktur **ML-SA1** sollte außerdem der Acetyl-Spacer variiert werden. Hier war die Verlängerung des C<sub>2</sub>-Acyl-Spacers unter Austausch durch eine homologe Reihe längerer Acyl-Spacer geplant.

Die Synthese des homologen Propionyl-Derivats wurde zunächst durch Substitutionsreaktion von 3-Bompropansäure an Phthalimid versucht. Nach der Vorschrift von Ling *et al.*<sup>[168]</sup> fand jedoch keinerlei Reaktion statt. Daher wurde auf den zuvor bereits erfolgreich eingesetzten Syntheseweg ausgewichen um Phthalsäureanhydrid mit den längeren Spacern zu den entsprechenden *N*-substituierten Phthalimiden zu verbinden. Sowohl unter basischen Bedingungen mit Triethylamin in DMF<sup>[169]</sup> als auch in Eisessig<sup>[146]</sup> konnte  $\beta$ -Alanin mit Phthalsäureanhydrid erfolgreich in jeweils 93 % Ausbeute zu **154**<sup>[146, 170]</sup> umgesetzt werden. Auch die folgende Aktivierung mit Thionylchlorid zum Carbonsäurechlorid war von Tan *et al.*<sup>[146]</sup> bereits beschrieben und verlief mit  $\beta$ -Phthalimidopropansäure **154** quantitativ. Nach der für die Leitstruktur **ML-SA1** und die Variationen im „Norden“ angewendeten Methode zur Kopplung an den „Nordteil“ (**109**) mit Triethylamin bei Raumtemperatur<sup>[136]</sup> konnte jedoch keine Umsetzung zum gewünschten **ML-SA1** Analogon **155** erzielt werden. **109** lag unverändert vor wohingegen das Säurechlorid zu einem Nebenprodukt reagierte, welches chromatographisch nicht analysierbar war. Ohne Zugabe von Triethylamin und unter Reduktion der Temperatur nach Kobessi *et al.*<sup>[171]</sup> konnte nach sehr langsamer Zugabe des Säurechlorids zum hydrierten Acetonanil **109** eine gute Umsetzung zum gewünschten Produkt **155** erreicht werden (Abbildung 94).

Auch die Analoga mit längeren Spacern (C<sub>4</sub> – C<sub>6</sub>) ließen sich aus den entsprechenden  $\omega$ -Aminocarbonsäuren auf gleichem Weg in guten Ausbeuten darstellen und führten zu den Produkten **157**, **159** und **161** (Abbildung 94).

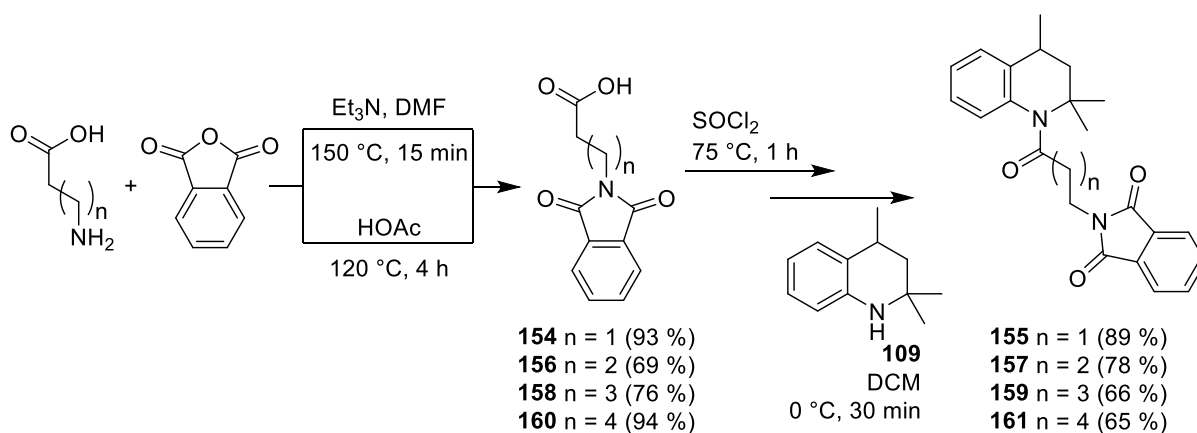


Abbildung 94: Darstellung der **ML-SA1** Analoga mit verlängertem Acyl-Spacer.



## 4 Biologische Testung

Alle in dieser Arbeit synthetisierten Substanzen wurden auf ihre biologische Aktivität untersucht. In erster Linie interessierte dabei deren Potential TRPML-Ionenkanäle zu öffnen. Um dies zu untersuchen wurde als Screening Methode Calcium Imaging eingesetzt. Nur die in diesem Screening aktivsten und selektivsten Substanzen wurden dann von unseren Kooperationspartnern um PD Dr. Dr. Christian Grimm und Prof. Dr. Martin Biel in folgenden Patch-Clamp Experimenten untersucht. Um pharmakologische Nebeneffekte, insbesondere gastrointestinale Probleme, auszuschließen, wurden außerdem alle Substanzen im Agar-Diffusionstest auf antimikrobielle Eigenschaften untersucht. Da die Substanzen als Ionenkanalaktivatoren in lebenden Organismen eingesetzt werden sollen wurde außerdem durch einen MTT-Test die Zytotoxizität aller synthetisierten Verbindungen bestimmt.

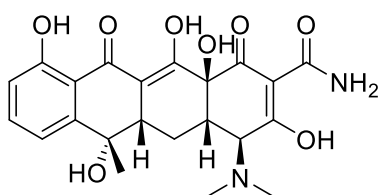
### 4.1 Agar-Diffusionstest

Der Agar-Diffusionstest dient zur Bestimmung der antibakteriellen oder antimykotischen Aktivität von Testsubstanzen. Hierzu werden Nährböden mit den verschiedenen Testkeimen (Tabelle 7) bestrichen. Auf diese werden Plättchen aufgebracht, welche mit den zu testenden Verbindungen imprägniert sind. Abschließend wird das Wachstum der Testkeime beobachtet. Weist eine Verbindung antimikrobielle Aktivität auf, so ist im Umkreis um das Plättchen Wachstumshemmung zu beobachten. Die Durchmesser dieser Hemmhöfe werden ausgemessen und zur Abschätzung der antimikrobiellen Eigenschaften herangezogen. Über die Größe des Hemmhofes kann jedoch nur eine ungefähre Aussage über die Stärke der antimikrobiellen Eigenschaften gemacht werden, da der Durchmesser auch von der Diffusion der Verbindung im Agar-Medium abhängt.

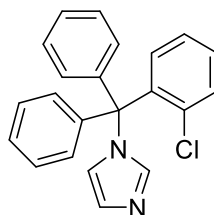
Tabelle 7: Im Agar-Diffusionstest eingesetzte Pilze und Bakterien.

<i>Candida glabrata</i>	DSM-Nr. 11226	Hefen
<i>Yarrowia lipolytica</i>	DSM-Nr. 1345	
<i>Hyphopichia burtonii</i>	DSM-Nr. 70663	Dermatophyt
<i>Aspergillus niger</i>	DSM-Nr. 1988	Schimmelpilz
<i>Escherichia coli</i>	DSM-Nr. 426	gramnegative Bakterien
<i>Pseudomonasa marginalis</i>	DSM-Nr. 7527	
<i>Streptococcus entericus</i>	DSM-Nr. 14446	grampositive Bakterien
<i>Staphylooccus equorum</i>	DSM-Nr. 20675	

Als Positiv-Referenz für einen antibiotischen Effekt wurde Tetracyclin und als Positiv-Referenz für einen fungiziden Effekt Clotrimazol aufgebracht.



**Tetracyclin**



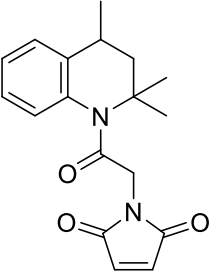
**Clotrimazol**

Die experimentelle Durchführung der Testung ist in Absatz 6.4.3 Agar-Diffusionstest beschrieben.

Von allen in dieser Arbeit synthetisierten und getesteten Verbindung war keine einzige antibakteriell wirksam. Zwei Verbindungen (**86** und **140**) wiesen antimykotische Eigenschaften auf, wobei sich die Wirkung jeweils auf wenige Pilzarten beschränkte und das Ausmaß der Hemmhöfe hinter dem von Clotrimazol zurückblieb (Tabelle 8).

Tabelle 8: Testergebnisse des Agar-Diffusionstests. Zahlenwerte geben den Durchmesser des Hemmhofs in mm an. n.g. steht für nicht getestet. -- bedeutet keine Wachstumshemmung nachweisbar.

	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas marginalis</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Streptococcus entericus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus. Niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
Tetracyclin	30	29	29	28	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
Clotrimazol	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	20	20	20	25
 <b>86</b>	--	--	n.g.	--	20	18	--	--

	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas marginalis</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Streptococcus entericus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus. Niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
 <b>(±)-140</b>	--	--	n.g.	--	--	10	10	12

Beide Verbindungen mit antimykotischen Eigenschaften **86** und **140** waren im Calcium Imaging wirkungslos (vgl. Absatz 4.3). Da alle übrigen Verbindungen keinerlei antimikrobielle Eigenschaften zeigten, konnten mögliche, auf antimikrobiellen Aktivitäten (z.B. an der Darmflora) beruhende, pharmakologische Nebenwirkungen durch den Agar-Diffusionstest weitgehend ausgeschlossen werden.

## 4.2 MTT-Test

Der MTT-Test wird zur Erkennung von zytotoxischen Eigenschaften der Testsubstanzen herangezogen. Die in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen sollen als analytische Tools an lebenden Zellen und später potentiell als Wirkstoffe in lebenden Organismen TRPML-Ionenkanäle öffnen. Somit ist ein zytotoxischer Effekt der Verbindungen unerwünscht. Gemessen wird in einem Konzentrationsbereich bis 100  $\mu\text{M}$ , in welchem auch der therapeutische Effekt erwartet wird. Der  $\text{IC}_{50}$ -Wert gibt die Konzentration an, bei der die metabolische Aktivität der Zellen auf 50 % gesunken ist – sei es durch Tod von Zellen oder durch Drosselung des Stoffwechsels. Bei  $\text{IC}_{50}$ -Werten über 50  $\mu\text{M}$  kann davon ausgegangen werden, dass die Testverbindung im eingesetzten Konzentrationsbereich nicht toxisch ist. Als nennenswert zytotoxisch werden Substanzen mit  $\text{IC}_{50}$ -Werten  $< 5 \mu\text{M}$  eingestuft, was in etwa der Aktivität von Cisplatin an der verwendeten Zelllinie entspricht.

Der MTT-Test beruht auf der reduktiven Öffnung des Tetrazolium-Rings unter Bildung eines gefärbten Produktes. Das schwach gelbe 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT) wird auf diese Weise in lebenden, metabolisch aktiven Zellen durch Dehydrogenasen und NADH in das tiefblaue 5-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-1,3-diphenylformazan überführt (Abbildung 95).

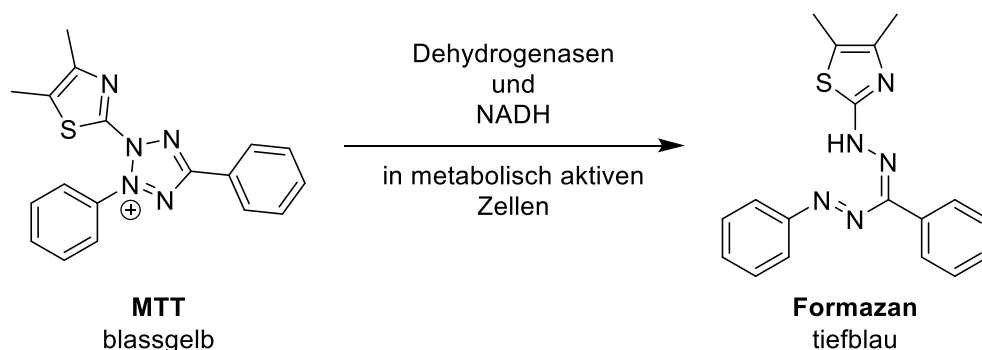


Abbildung 95: Reduktion von MTT zum Formazan.

Aufgrund der starken Absorption bei 570 nm lässt sich der Gehalt des blauen Formazans photometrisch bestimmen. Die gemessene Absorption ist dabei über weite Bereiche direkt proportional zur Anzahl der vorhandenen metabolisch aktiven Zellen<sup>[172-173]</sup>. Somit kann nach Zugabe von Testsubstanzen zu einer Zellsuspension die Zytotoxizität der Verbindung quantitativ bestimmt werden, eine Aussage über den Wirkmechanismus sowie die Art des Zelltodes kann jedoch nicht getroffen werden.

Alle synthetisierten Verbindungen wurden mit dem MTT-Test auf ihre zytotoxischen Eigenschaften getestet. Die Testung wurde an humanen Leukämiezellen HL-60 (DSMZ-Nr.:

ACC 3) durchgeführt. Als Positivkontrolle diente Triton® X-100. Details zur experimentellen Durchführung sind in Abschnitt 6.4.2 beschrieben.

Die im MTT-Test bestimmten IC<sub>50</sub>-Werte für alle in dieser Arbeit synthetisierten Substanzen sind in Tabelle 9 aufgeführt. Verbindung **127** wurde aufgrund der schlechten Löslichkeit in Suspension eingesetzt, was in der Tabelle durch „\*“ gekennzeichnet ist.

Tabelle 9: Im MTT-Test ermittelte IC<sub>50</sub>-Werte.

Bezeichnung	IC <sub>50</sub> [µM]	Bezeichnung	IC <sub>50</sub> [µM]	Bezeichnung	IC <sub>50</sub> [µM]
<b>SN-2 Analoga</b>		<b>23</b>	> 50	<b>48</b>	20.2
<b>SN-2</b>	27.2	<b>24</b>	36.2	<b>49</b>	> 50
<b>2</b>	> 50	<b>25</b>	20.0	<b>50</b>	32.0
<b>3</b>	> 50	<b>26</b>	> 50	<b>51</b>	> 50
<b>4</b>	> 50	<b>27</b>	49.1	<b>52</b>	31.0
<b>5</b>	> 50	<b>28</b>	> 50	<b>53</b>	> 50
<b>6</b>	> 50	<b>29</b>	> 50	<b>54</b>	> 50
<b>7</b>	> 50	<b>30</b>	> 50	<b>55</b>	> 50
<b>8</b>	> 50	<b>31</b>	> 50	<b>56</b>	> 50
<b>9</b>	> 50	<b>32</b>	> 50	<b>57</b>	> 50
<b>10</b>	26.1	<b>35</b>	45.7	<b>58</b>	> 50
<b>11</b>	> 50	<b>37</b>	> 50	<b>60</b>	46.5
<b>12</b>	> 50	<b>39</b>	> 50	<b>61</b>	23.4
<b>13</b>	> 50	<b>40</b>	14.6	<b>62</b>	7.7
<b>14</b>	46.8	<b>41</b>	> 50	<b>63</b>	28.8
<b>15</b>	17.0	<b>42</b>	> 50	<b>66</b>	> 50
<b>16</b>	24.1	<b>43</b>	22.2	<b>73</b>	44.3
<b>17</b>	33.9	<b>44</b>	> 50	<b>SF-11 Analoga</b>	
<b>18</b>	> 50	<b>45</b>	> 50	<b>SF-11</b>	> 50
<b>19</b>	> 50	<b>46</b>	> 50	<b>75</b>	> 50
<b>21</b>	> 50	<b>47</b>	> 50	<b>76</b>	> 50

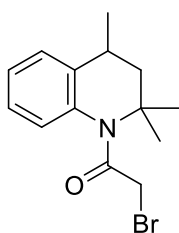
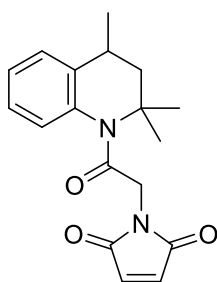
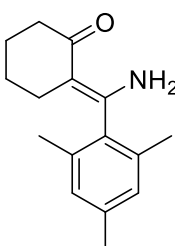
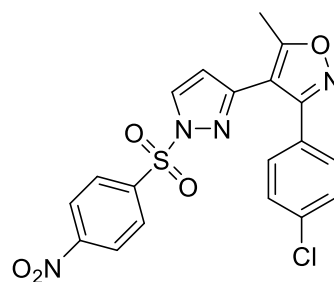
Bezeichnung	IC <sub>50</sub> [µM]
77	> 50
78	21.5
79	> 50
80	> 50
81	> 50
82	> 50
84	> 50
86	31.1
87	49.4
88	> 50
89	> 50
90	> 50
91	> 50
92	> 50
93	> 50
94	8.4
95	> 50
96	> 50
97	> 50
98	> 50
99	> 50
100	21.0
101	37.1
102	> 50
103	> 50
104	> 50

Bezeichnung	IC <sub>50</sub> [µM]
105	> 50
106	> 50
107	35.4
ML-SA1 Analoga	
ML-SA1	38.1
SF-51	> 50
110	19.9
111	13.7
112	> 50
113	> 50
114	> 50
115	> 50
116	> 50
117	> 50
118	> 50
119	> 50
120	> 50
121	> 50
123	14.5
124	> 50
125	> 50
126	> 50
127*	12.0
129	11.8
130	> 50
131	5.7

Bezeichnung	IC <sub>50</sub> [µM]
132	> 50
133	> 50
134	24.3
135	> 50
136	27.2
137	15.7
139	> 50
140	7.7
144	> 50
146	> 50
148	> 50
150	> 50
153	> 50
155	> 50
157	28.7
159	> 50
161	> 50



Von allen getesteten Verbindungen weist keine einen starken zytotoxischen Effekt  $< 5 \mu\text{M}$  auf. Den stärksten zytotoxischen Effekt zeigt **131**, was wohl auf dessen alkylierendes Potential durch den Bromalkylsubstituenten zurückzuführen ist. Auch **62**, **94** und **140** weisen mäßig starke Zytotoxizität auf. Demnach ist der oben in Absatz 4.1 beschriebene antimykotische Effekt von **140** offensichtlich durch generelle Zytotoxizität erklärbar und nicht spezifisch. Die meisten Substanzen haben  $\text{IC}_{50}$ -Werte von über  $50 \mu\text{M}$  und sind somit nicht zytotoxisch. Die leichte Zytotoxizität der Leitstrukturen (**SN-2**:  $\text{IC}_{50} = 27.2 \mu\text{M}$ ; **ML-SA1**:  $\text{IC}_{50} = 38.1 \mu\text{M}$ ) ist in Hinblick auf deren Wirkungskonzentration vertretbar (vgl. Abschnitt 4.3 und 4.4).

**131****140****62****94**

### 4.3 Calcium Imaging

Calcium-Imaging ist als "Live-Cell-Imaging" eine Untersuchung lebender Zellen unter dem Fluoreszenzmikroskop. Dabei werden lebende Zellen in spezielle Kammern eingebracht, die je nach verwendeter Zelllinie für adhärenzte oder für Dispersionszellen geeignet sind und Medium oder Puffer fassen, um die Zellen für die Dauer der Messungen in möglichst konstanter und natürlicher Umgebung zu halten. Die Wahl der Komponenten stellt hier jedoch immer einen Kompromiss zwischen idealen optischen Bedingungen und optimalen Lebensbedingungen der Zellen dar<sup>[174]</sup>. Die Messungen im Rahmen dieser Arbeit wurden an adhärent wachsenden HEK-293 Zellen (DSMZ-Nr.: ACC 305) durchgeführt.

Mit der Methode des Calcium Imaging lassen sich Veränderungen der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration bestimmen. Unter Verwendung eines Calcium-reichen Puffers kann bei Öffnung des Ionenkanals in der Plasmamembran Calcium in die Zelle einströmen. Somit kann durch Messung von Änderungen der intrazellulären Calcium-Konzentration auf den Öffnungszustand des Ionenkanals geschlossen werden.

TRPML-Ionenkanäle befinden sich nativ hauptsächlich in Endosomen und Lysosomen. Um eine signifikante Änderung der intrazellulären Calcium-Ionen Konzentration durch Öffnung des Ionenkanals herbeizuführen, muss der Ionenkanal in die Plasmamembran der im Experiment verwendeten Zellen eingebaut werden. Durch Transfektion der HEK-Zellen mit dem jeweils zu untersuchenden Ionenkanal kann eine Überexpression des entsprechenden Kanals erreicht werden. TRPML2 und TRPML3-Ionenkanäle werden nach Überexpression automatisch auch in die Plasmamembran der Zellen eingebaut. Anders verhält es sich bei TRPML1-Kanälen: Die native Form des TRPML1-Kanals trägt am N- und am C-Terminus lysosomale Targetingsequenzen, welche dafür verantwortlich sind, dass dieser nur in späte Endosomen und Lysosomen eingebaut wird. Deshalb wurde für die Calcium Imaging Messungen mit einer Mutante des TRPML1 Gens gearbeitet, welcher diese lysosomalen Targetingsequenzen entfernt wurden. Der daraus exprimierte Ionenkanal TRPML1(NC) wird dann auch in die Plasmamembran der Zelle eingebaut und kann wie TRPML2 und TRPML3 für die Messungen genutzt werden<sup>[40]</sup>.

Die intrazelluläre Calcium-Konzentration wird mit Hilfe eines zuvor in die Zelle eingebrachten Fluoreszenzfarbstoffes, welcher  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen komplexiert, gemessen. Als Farbstoff kommt Fura-2 zum Einsatz. Dieser Farbstoff wird als Acetoxymethylester-Derivat (Fura-2-AM) in die Zellen eingebracht. In dieser Form ist er ungeladen und kann die Zellmembran leicht durchdringen. Durch unspezifische Esterasen werden im Zellinneren die Acetoxymethylreste abgespalten und zurück bleibt Fura-2 als Pentacarboxylat (Abbildung 96). Das Pentacarboxylat des Fura-2 kann durch seine Ladung die Zellmembran nicht passieren. Somit

kann überschüssiger, nicht aufgenommener Farbstoff abgespült werden während die aktive Form in der Zelle zurückbleibt<sup>[174]</sup>.

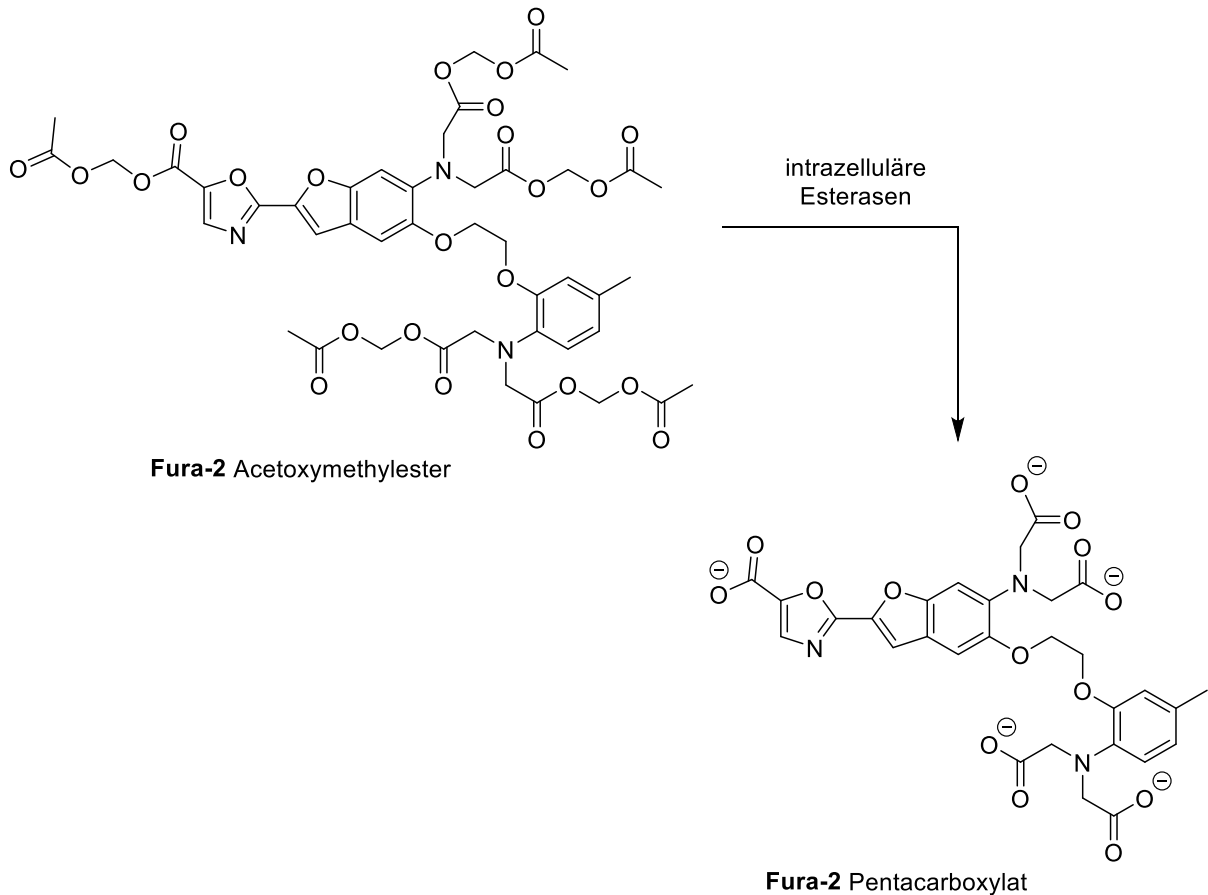


Abbildung 96: Fura-2-AM wird durch intrazelluläre Esterasen zum Pentacarboxylat gespalten.

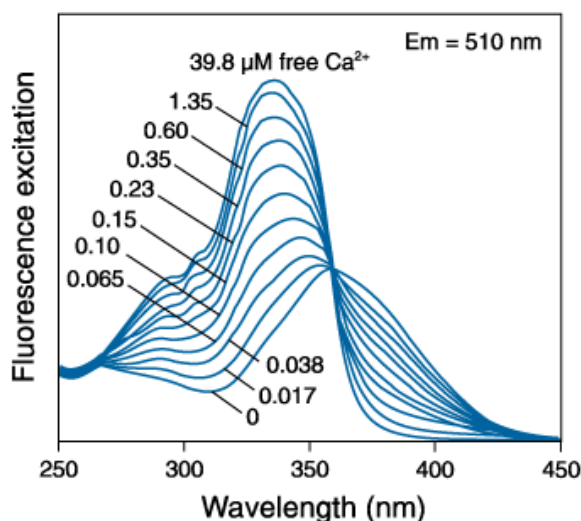


Abbildung 97: Fluoreszenz-Anregungsspektrum von Fura-2 in Abhängigkeit von der Calcium-Konzentration. Dargestellt ist die Fluoreszenz-Intensität gemessen bei 510 nm. Die gemessenen Lösungen enthalten 0 – 39.8 µM Calcium.<sup>[175]</sup>

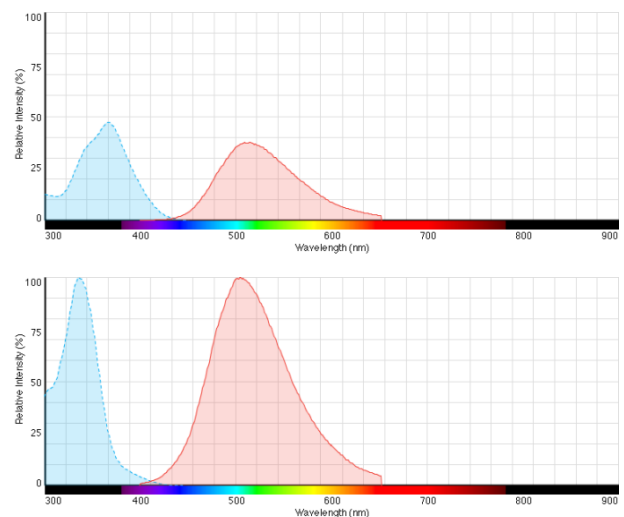


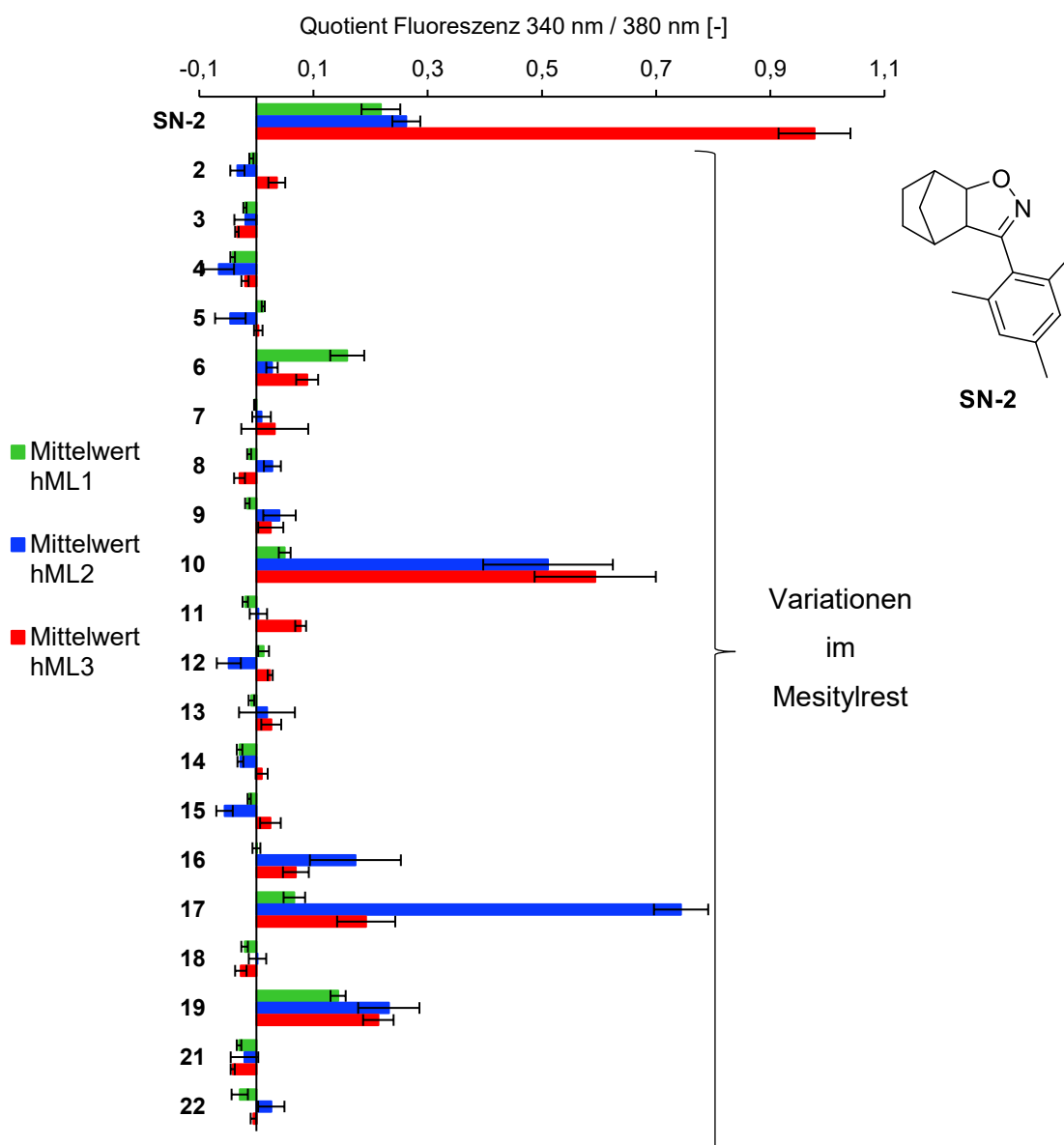
Abbildung 98: Fluoreszenzspektrum von Fura-2: oben: freies Fura-2; unten: Fura-2 nach Komplexierung von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen. blau: Fluoreszenzanregungsspektrum, detektiert bei 510 nm; rot: Fluoreszenzemissionsspektrum, angeregt bei 340 nm bzw. 380 nm.<sup>[175]</sup>

Diese mehrfach negativ geladene Form des Fura-2 bildet mit  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen Chelat-Komplexe. Durch Komplexierung verschiebt sich das Absorptionsmaximum des Farbstoffs hin zu kleineren Wellenlängen und die Intensität der UV-Absorption steigt (Abbildung 97). Die Emissionsspektren der freien und komplexgebundenen Form von Fura-2 haben im Gegensatz zur Absorption ein gemeinsames Maximum bei ca. 510 nm, weshalb zur Detektion der Fluoreszenzstrahlung nur die Messung bei 510 nm notwendig ist (Abbildung 98). Dieser Fluoreszenzshift wird zur Messung genutzt. Das Absorptionsmaximum des nicht komplexierten Fura-2 liegt bei 380 nm, durch Komplexierung von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen verringert sich die Wellenlänge der maximalen Absorption auf 340 nm während die Absorption bei 380 nm nahezu konstant bleibt. Durch Messung bei 380 nm Anregungswellenlänge allein wäre somit kaum eine Änderung der Fluoreszenz festzustellen. Durch alleinige Messung bei 340 nm Anregungswellenlänge ist bei steigender  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration eine Zunahme der Fluoreszenzintensität zu beobachten. Das Ausmaß der Fluoreszenzintensität hängt jedoch nicht nur von der Calcium-Ionen Konzentration sondern auch von der Gesamtmenge an vorhandenem Fura-2 ab. Um Effekte dieser Abhängigkeit zu minimieren wird jeweils nacheinander bei beiden Wellenlängen (340 nm und 380 nm) angeregt und aus den aufgezeichneten Fluoreszenzintensität der Quotient gebildet. Hierdurch sind die Effekte von ungleicher Beladung der Zellen mit Calcium, Photobleaching oder variierender Zelldicke nivelliert und die Ergebnisse verschiedener Messungen miteinander vergleichbar<sup>[175]</sup>. Um außerdem unspezifische Einflüsse wie eine poröse Plasmamembran oder Eigenfluoreszenz der Testsubstanzen ausschließen zu können, wurde die Ionenkanal-DNA mit einem YFP-tag (yellow fluorescent protein) versehen. Somit zeigen die transfizierten Zellen, welche den Ionenkanal exprimieren, auch YFP-Fluoreszenz bei der Anregungswellenlänge 488 nm. Anhand derer werden im Fokus einige transfizierte Zellen ausgewählt und markiert. Durch gezielte zusätzliche Messung von nicht transfizierten Zellen, welche nach Zugabe der Testsubstanzen keine Reaktion zeigen sollen, können die beobachteten Effekte eindeutig der Öffnung des Ionenkanals zugeordnet und von den genannten unspezifischen Reaktionen unterschieden werden.

Details zur experimentellen Durchführung sind in Abschnitt 6.4.1 aufgeführt.

### 4.3.1 Testergebnisse

Alle in dieser Arbeit synthetisierten **SN-2**, **SF-11** und **ML-SA1** Analoga wurden mittels Calcium Imaging auf ihre Aktivität an TRPML-Kanälen untersucht. Zunächst wurden dabei alle Verbindungen an den drei unterschiedlichen Subtypen der humanen TRPML-Kanäle (hML1, hML2 und hML3) getestet um Aktivität und Selektivität zu ermitteln. Nur die im Test an den humanen Kanälen interessantesten Verbindungen wurden dann auch an den drei murinen Varianten der TRPML-Kanäle (mML1, mML2 und mML3) getestet. Im Folgenden sind die Balkendiagramme aller Substanzklassen und Spezies dargestellt. Die Balkendiagramme zeigen jeweils den Quotient der Fluoreszenzintensitäten, wie oben beschrieben. Die Länge der Balken korreliert mit der Fähigkeit der Substanzen, die jeweiligen Calcium Kanäle zu öffnen. Jede Farbe steht für einen Ionenkanal-Subtyp (rot = TRPML1, blau = TRPML2 bzw. grün = TRPML3). Für alle Messungen wurden die Testverbindungen in der Konzentration 10  $\mu$ M eingesetzt.



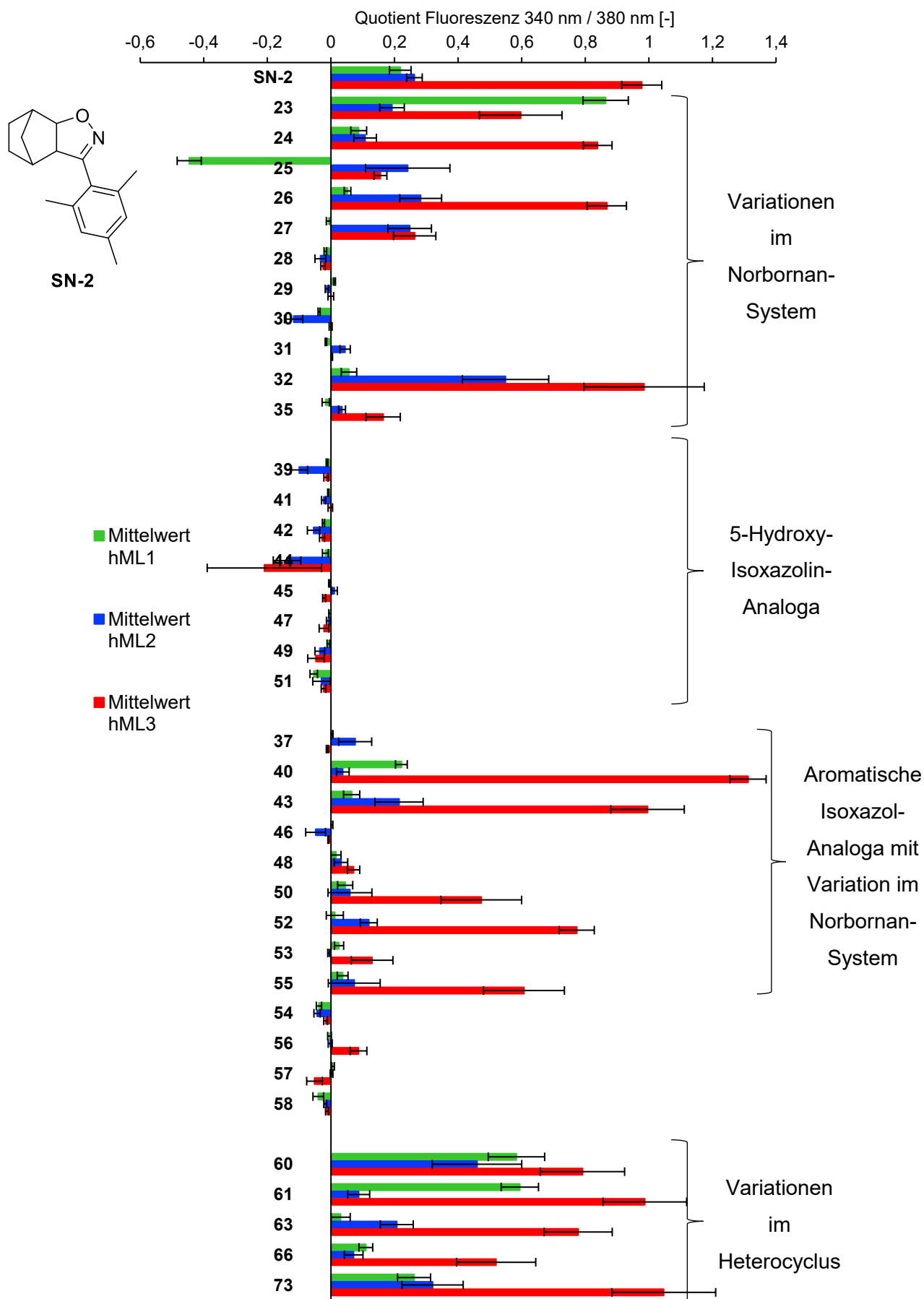
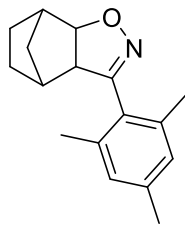


Abbildung 99: Aktivitäten der **SN-2** Analoga an humanen TRPML-Kanälen. Die Fehlerbalken stellen den SEM dar.

**SN-2**

■ Mittelwert  
mML1

■ Mittelwert  
mML2

■ Mittelwert  
mML3

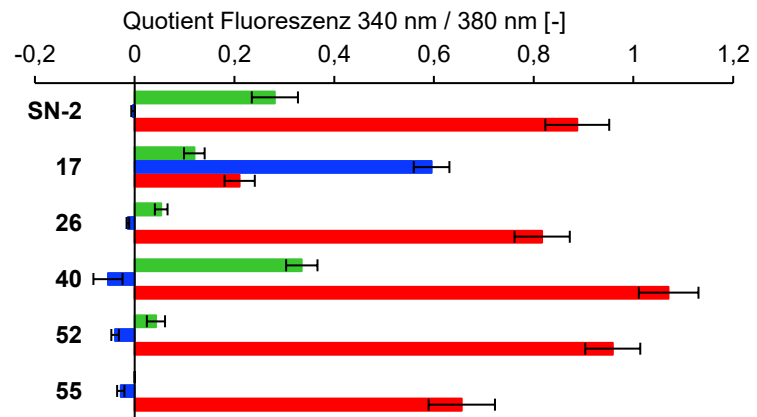


Abbildung 100: Aktivitäten der aktivsten **SN-2** Analoga an murinen TRPML-Kanälen. Die Fehlerbalken stellen den SEM dar.

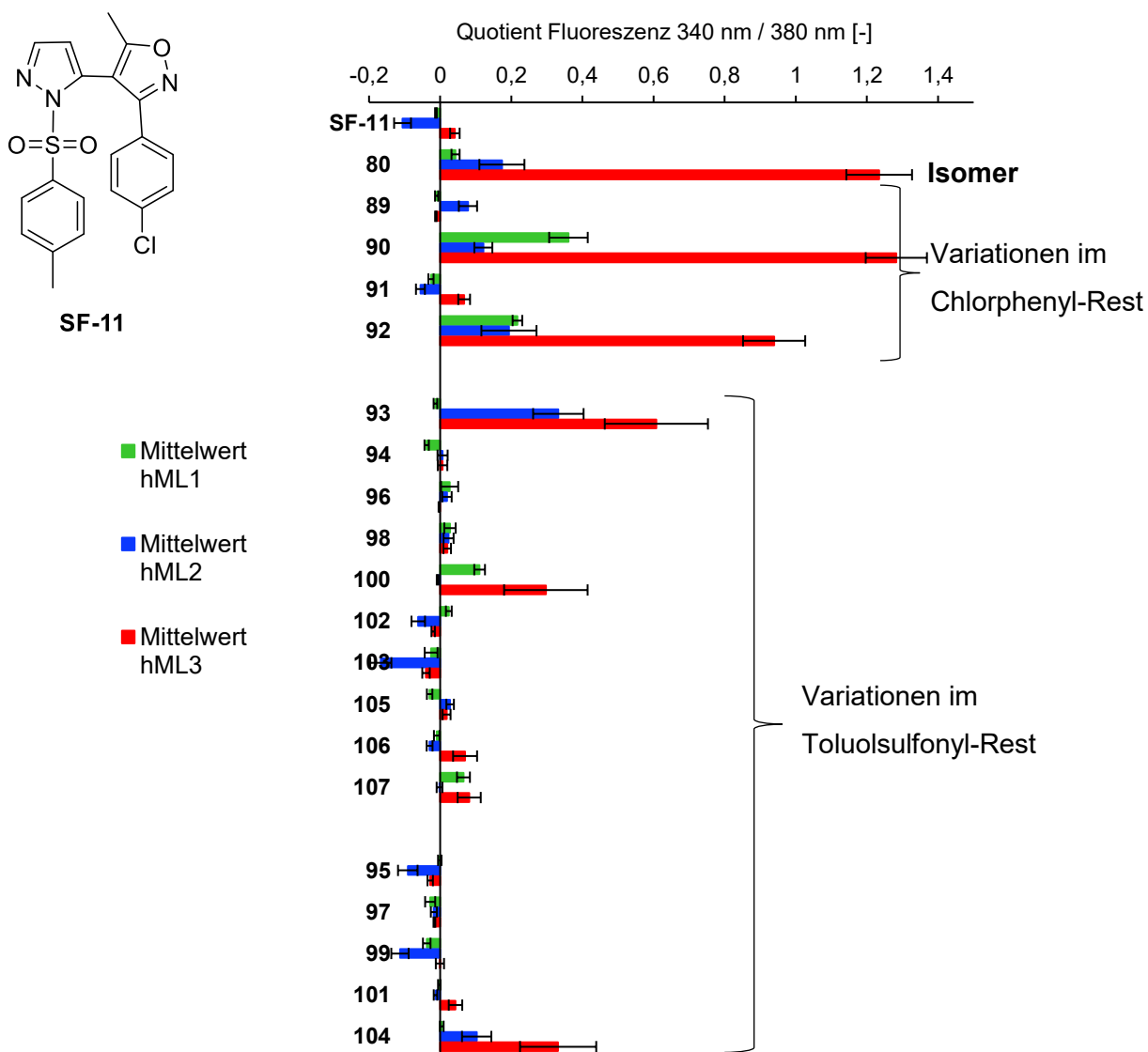


Abbildung 101: Aktivitäten der **SF-11** Analoga an humanen TRPML-Kanälen. Die Fehlerbalken stellen den SEM dar.

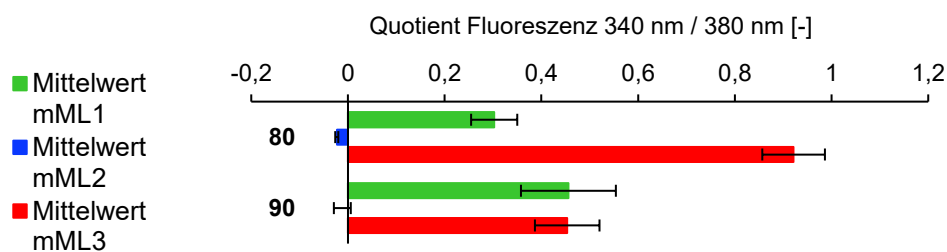


Abbildung 102: Aktivitäten der aktivsten **SF-11** Analoga an murinen TRPML-Kanälen. Die Fehlerbalken stellen den SEM dar.



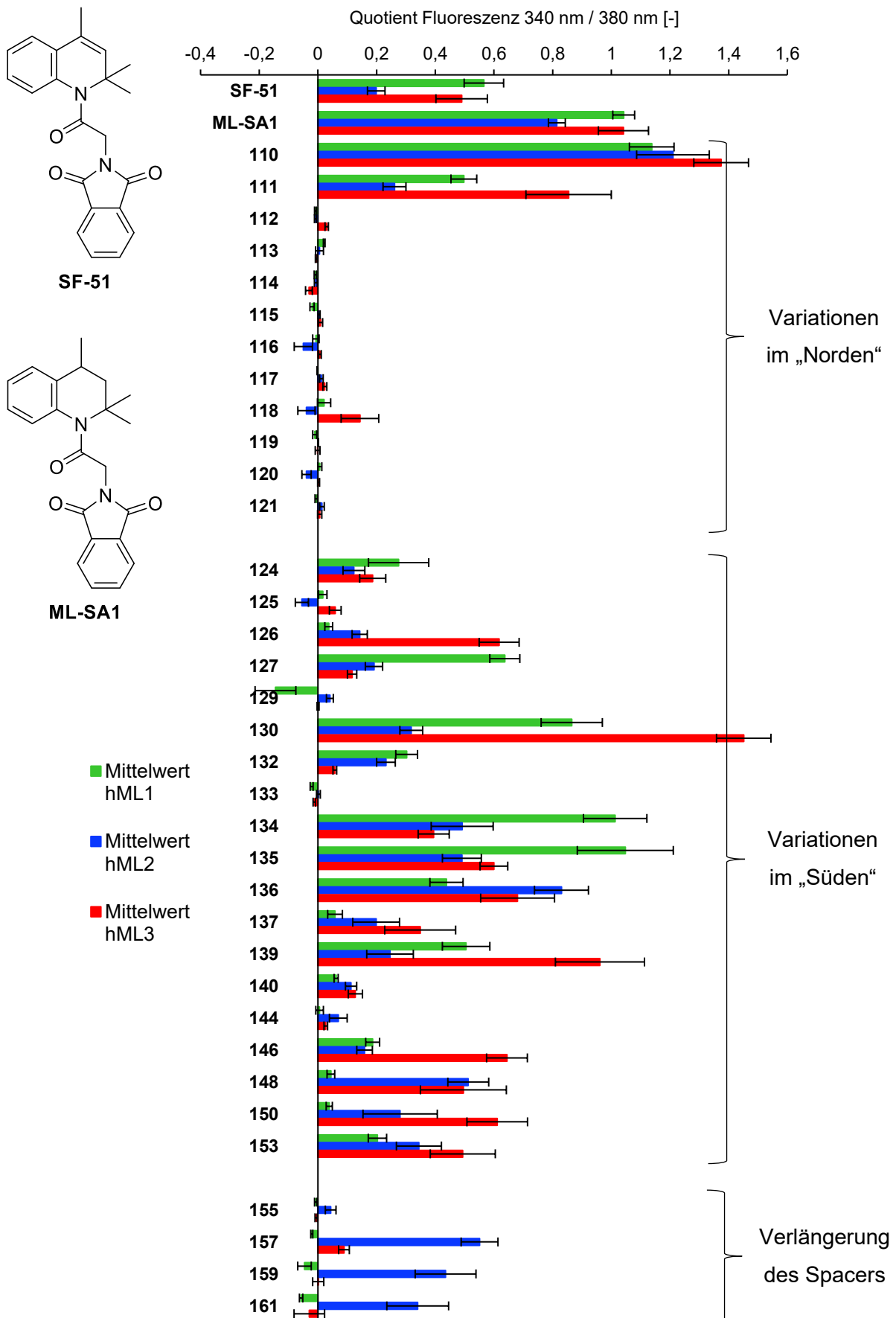


Abbildung 103: Aktivitäten der **SF-51 / ML-SA1** Analoga an humanen TRPML-Kanälen. Die Fehlerbalken stellen den SEM dar. **127** wurde aufgrund der schlechten Löslichkeit als Suspension eingesetzt.

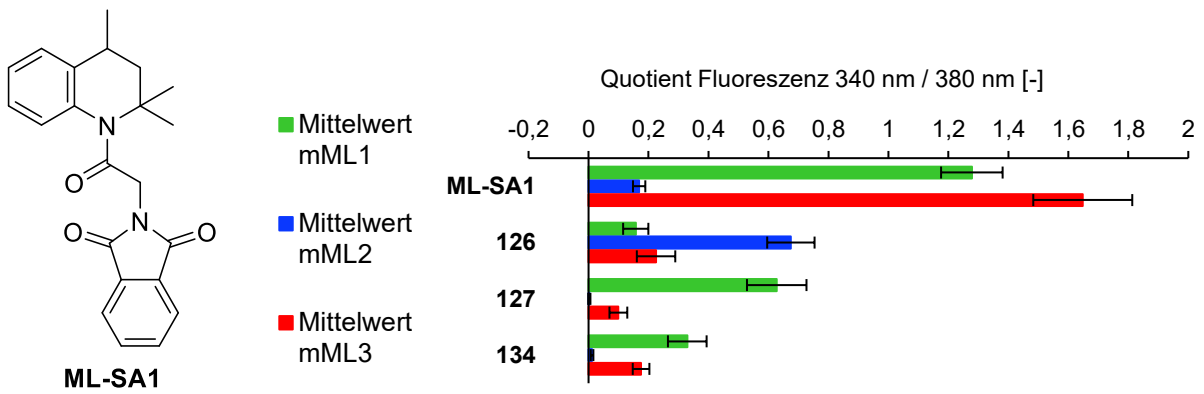


Abbildung 104: Aktivitäten der aktivsten **ML-SA1** Analoga an murinen TRPML-Kanälen. Die Fehlerbalken stellen den SEM dar. **127** wurde aufgrund der schlechten Löslichkeit als Suspension eingesetzt.

### 4.3.2 Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Da bisher nur die drei Leitstrukturen jeweils als singuläre Screening-Hits vorlagen und somit noch keinerlei Erkenntnisse zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen vorhanden waren, wurden Variationen in allen Teilen der Leitstrukturen vorgenommen. Aus der großen Bandbreite neuer Verbindungen lassen sich nun erste Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ableiten. Da sich die DNA-Sequenz und genaue Struktur der TRPML-Ionenkanäle von Mensch und Maus unterschieden, mussten die Aktivitäten der Verbindungen an beiden Spezies gemessen, miteinander verglichen und teils separate Struktur-Aktivitäts-Beziehungen abgeleitet werden.

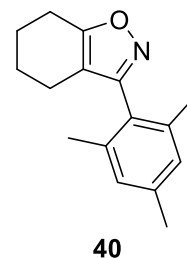
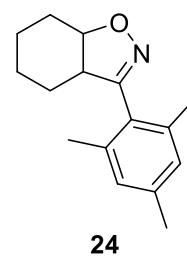
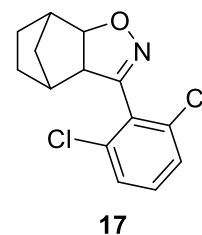
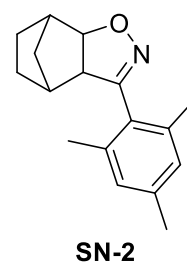
#### 4.3.2.1 Variationen an SN-2

Die durchgeführten Variationen der **SN-2** Analoga umfassten alle drei Ringsysteme der Leitstruktur: Zunächst wurde der Mesitylrest durch unterschiedlich substituierte Phenyl- und andere Arylreste ersetzt. Wie die Testergebnisse (Abbildung 99) zeigen, führten fast alle versuchten Variationen des Mesitylrestes dazu, dass die Verbindungen am TRPML3-Ionenkanal inaktiv wurden. Lediglich Verbindung **10** mit 2,6-Dimethylphenylrest zeigt noch Aktivität, wenn auch deutlich schwächer als **SN-2**. Der 2,6-Dimethylphenylrest unterscheidet sich lediglich durch das Fehlen einer 4-Methylgruppe vom Mesitylrest der Leitstruktur.

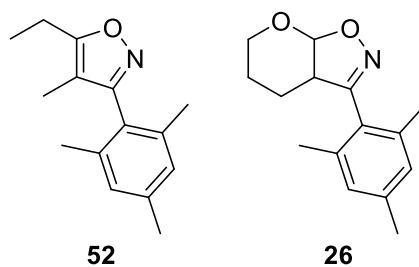
Die Einführung eines 2,6-Dichlorphenylrests in Verbindung **17** führte zu einem selektiven Aktivator für den TRPML2-Kanal. Den TRPML3 sowie TRPML1-Ionenkanal aktiviert **17** nicht.

Kein anderer Substituent konnte anstelle des Mesitylrestes an einem der drei Ionenkanal-Spezies eine Aktivierung bewirken.

Das verbrückte Ringsystem des Norbornans ist für die Aktivität und Selektivität der Leitstruktur nicht zwingend erforderlich. Verbindung **24**, welche ein exaktes Analogon von **SN-2**, nur ohne die Methylenbrücke, darstellt, zeigt nur minimal schwächere Aktivität bei vergleichbarer Selektivität. Die Aromatisierung des Isoxazolin-Ringes zum Isoxazol brachte hingegen einen weiteren Fortschritt: Verbindung **40** ist deutlich aktiver als **SN-2** und zeigt zudem deutlich bessere Selektivität für den TRPML3-Kanal. **40** aktiviert weder den humanen noch den murinen TRPML2-Ionenkanal. Andere Variationen des Heterocyclus zum inversen Isoxazol (**61**), Isoxazolidin (**60**), Isothiazol (**63**), Triazolin (**66**) und Pyrazolin (**73**) führten ausnahmslos zu völlig unselektiven und nur mäßig aktiven Verbindungen.

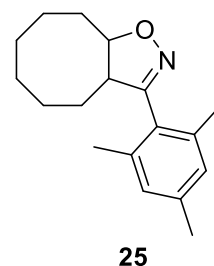


Wie beschrieben ändert die Entfernung der Methylenbrücke des Norbornan-Systems wenig an Aktivität und Selektivität der Verbindungen. Dies konnte auch bei stärkeren Variationen des Norbornan-Systems beobachtet werden. Ein Großteil der **SN-2** Analoga mit Variationen im Norbornan-Ringsystem zeigt Aktivität gegenüber dem



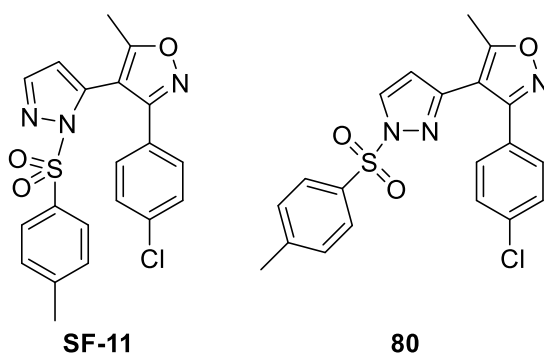
TRPML3-Ionenkanal, wobei Aktivität und Selektivität schwanken. Alle Versuche, die Verbindungen durch Einführung polarer Substituenten mehr „druglike“ zu machen führten zu völlig inaktiven Analoga. Der aliphatische Rest hingegen kann in Bezug auf die Ringgröße bis hin zu diversen offenkettigen Alkyl-Analoga weitestgehend frei variiert werden ohne große Verluste in Aktivität und Selektivität hinnehmen zu müssen. Alle Variationen, wenn aktiv, hatten hier starke Präferenz für den TRPML3-Kanal. Als aktivste und selektivste Verbindungen erwiesen sich das offenkettige Analogon **52**, welches selektiv für den humanen und murinen TRPML3-Kanal ist und das Tetrahydropyran-Derivat **26** mit Selektivität für den murinen TRPML3-Kanal.

Verbindung **25** mit einem anellierten Cyclooctan-Ring zeigt leicht antagonistische Effekte an TRPML1. Der Effekt ist jedoch nicht stark ausgeprägt, sodass die Aktivierung durch Agonisten nicht vollständig geblockt werden kann.



#### 4.3.2.2 Variationen an SF-11

Die Leitstruktur **SF-11** wurde zunächst unverändert synthetisiert wobei in einem Syntheseschritt sowohl die Leitstruktur **SF-11** als auch dessen Stereoisomer **80** aus derselben Reaktion erhalten wurden. Die Testung mittels Calcium Imaging ergab, dass die Struktur der Verbindung **SF-11** falsch publiziert war. Verbindung **SF-11** ist absolut inaktiv. Das



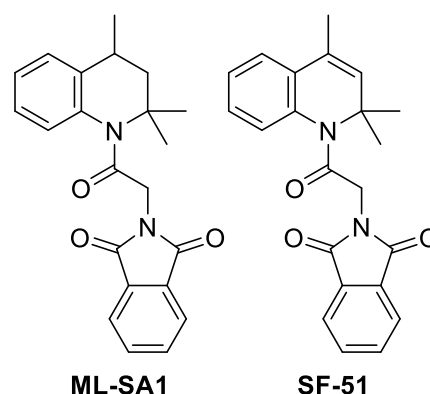
wirksame Isomer ist Verbindung **80**, welches im Selektivitätsprofil der Publikation<sup>[40]</sup> entspricht und selektiv für den humanen TRPML3-Ionenkanal ist. Nachforschungen ergaben, dass auch das NCBI (National Center for Biotechnology Information) denselben Sachverhalt inzwischen entdeckt und die Struktur richtiggestellt hat<sup>[176]</sup>.

Neben der Substitution des Pyrazolringes wurden auch Variationen im Chlorphenyl- und Tosyl-Substituenten durchgeführt. Jegliche Variation des Tosylsubstituenten führte, wie auch die 1,5-Substitution am Pyrazolring, zur Inaktivität der Verbindungen (Abbildung 101). Der Tosylsubstituent an einem 1,3-disubstituierten Pyrazol ist demnach für die biologische Aktivität essentiell. Der Ersatz des Chlorphenyl-Substituenten durch einen 4-Trifluormethylphenyl- bzw. einen 4-Methoxyphenyl-Substituenten hat hingegen weniger Auswirkungen. Beide Analoga von **80** sind aktiv am TRPML3-Ionenkanal. Sie sind jedoch etwas weniger selektiv als **80**.

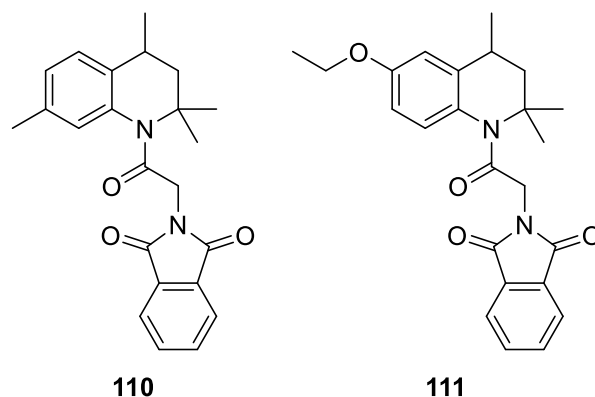
In der murinen Variante der Ionenkanäle aktivieren die **SF-11** Analoga **80** sowie **90** neben dem mTRPML3-Kanal auch potent den mTRPML1-Kanal und zeigen somit keine Selektivität (Abbildung 102).

#### 4.3.2.3 Variationen an ML-SA1

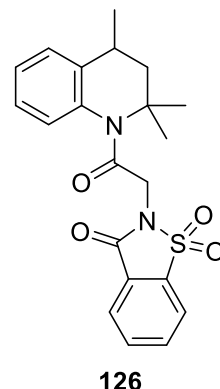
Sowohl **SF-51** als auch **ML-SA1** sind unselektive Aktivatoren aller drei Subtypen der TRPML-Ionenkanäle<sup>[40-41]</sup>, wobei **ML-SA1** stärker agonistisch wirkt. Obwohl beide Verbindungen für die verschiedenen TRPML-Subtypen völlig unselektiv sind, sind sie doch spezifisch für TRPML-Ionenkanäle und aktivieren nicht die verwandten TPC-, TRPC-, TRPM-, TRPV- und TRPA-Kanäle<sup>[41]</sup>.



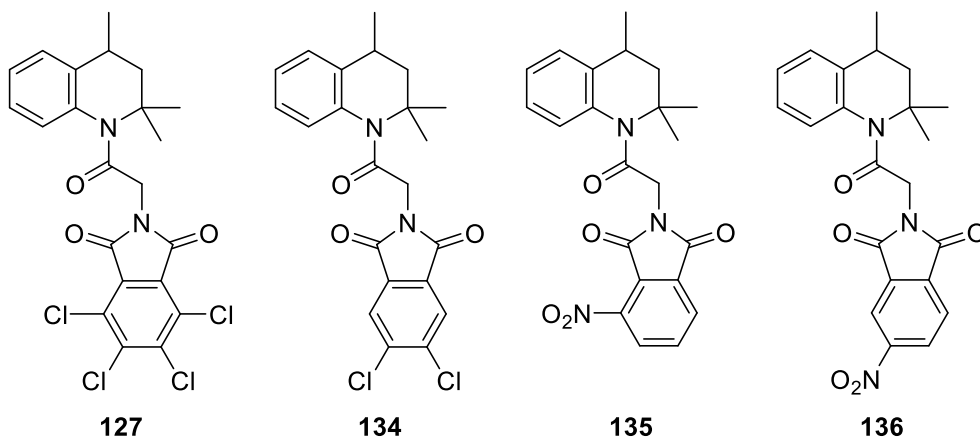
Die Struktur der Verbindung **ML-SA1** wurde gedanklich in drei Bausteine aufgeteilt und diese nacheinander systematisch variiert. Veränderungen des „nördlichen“ Acetonanil-Derivats haben nachhaltige Auswirkungen auf die Aktivität der Verbindungen. Die einzigen **ML-SA1** Analoga mit variiertem „Norden“, welche noch TRPML-Kanäle aktivieren, sind **110** und **111** (Abbildung 103). Diese beiden Verbindungen tragen beide das hydrierte Acetonanil-Derivat im Norden, nur mit einem zusätzlichen 7-Methyl- bzw. 6-Ethoxysubstituenten. Demnach ist weitere Substitution des Acetonanil-Derivats zwar ohne Aktivitätsverlust möglich, jegliche Veränderungen im Trimethyltetrahydrochinolin selbst führen jedoch zur völligen Inaktivität der Verbindungen.



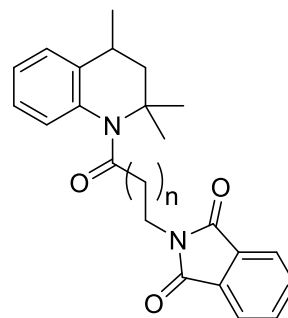
Im „Süden“ der Leitstruktur **ML-SA1** sind vielfältigere Variationen ohne völligen Aktivitätsverlust möglich: Die Verbindungen mit den kleineren Substituenten Succinimid (**124** und **125**) sowie Maleinimid (**140**), welchen im Vergleich zum Phthalimid der Leitstruktur ein Phenylring fehlt, sind inaktiv. Weitere Variationen im „Süden“ führen zu mäßig aktiven und mäßig selektiven Verbindungen. Nahezu selektiv für den humanen TRPML3-Kanal ist Verbindung **126**, welche statt des Phthalimids einen Saccharin-Rest trägt. Diese Verbindung ist jedoch deutlich weniger aktiv als die zuvor aus den anderen Leitstrukturen generierten TRPML3 Agonisten. Außerdem zeigt die Verbindung eigenartige Speziesunterschiede: An den murinen Ionenkanalvarianten zeigt **126** Präferenz für TRPML2, ist jedoch nicht sehr selektiv.



Interessante Aktivität zeigt Verbindung **127**, welche einen Tetrachlorphthalimid-Substituenten im „Süden“ trägt. Verbindung **127** ist als einzige bisher bekannte Verbindung weitestgehend selektiv für den humanen sowie den murinen TRPML1-Kanal. Da **127** allerdings sehr schlecht löslich ist wurde die Verbindung bei allen Versuchen in Suspension eingesetzt. Mit der Intention, die Löslichkeit etwas zu verbessern, aber dabei die ML1-Selektivität zu wahren, wurden außerdem andere **ML-SA1** Analoga mit elektronenziehenden Resten am Phthalimid synthetisiert. Das **ML-SA1** Analogon mit 4,5-Dichlorphthalimid-Substituent **134** zeigt bessere Löslichkeit und Aktivität am humanen TRPML1-Kanal, nicht jedoch am murinen TRPML1-Kanal (Abbildung 104). Eine Präferenz für TRPML1 war weiterhin vorhanden, jedoch aktiviert **134** auch, wenn auch deutlich schwächer, den humanen TRPML2 sowie TRPML3-Ionenkanal. Die Analoga **135** und **136** mit elektronenziehenden Nitro-Substituenten am Phthalimid sind ebenfalls besser löslich und aktiver als **127**, lassen aber zunehmend an Selektivität vermissen. **135** zeigt noch leichte Präferenz für TRPML1 während **136** sämtliche Selektivität fehlt. Dennoch sind diese **ML-SA1** Analoga **127**, **134** und **135** mit elektronenziehenden Resten am Phthalimid die einzigen bislang bekannten Aktivatoren mit Präferenz für den TRPML1-Kanal.



Die Verlängerung des Acyl-Spacers von einer C<sub>2</sub>- zu einer C<sub>3</sub>-Einheit ergab die völlig inaktive Verbindung **155**. Weitere Verlängerung des Spacers mit Kettenlängen von C<sub>4</sub> bis C<sub>6</sub> führte jedoch zu den hoch selektiven TRPML2 Aktivatoren **157**, **159** und **161**. Deren Aktivität nimmt mit zunehmender Länge des Spacers jedoch immer weiter ab. Diese TRPML2-selektiven **ML-SA1** Analoga sind durch die Bank weniger aktiv als das ebenfalls TRPML2-selektive, in Abschnitt 4.3.2.1 beschriebene **SN-2** Analogon **17**.



**155** n = 1

**157** n = 2

**159** n = 3

**161** n = 4

## 4.4 Diskussion der Aktivitätsprofile von TRPML-Agonisten

Ziel der Variationen war die Entwicklung von selektiven Aktivatoren für alle drei Subtypen von TRPML-Kanälen. Aktivatoren sollten als Forschungstools und potentielle Arzneistoffe für humane Ionenkanäle selektiv sein. Da die Ionenkanalfunktionen erst weiter erforscht werden müssen war außerdem die Entwicklung selektiver Aktivatoren für die murinen Varianten der TRPML-Kanäle entscheidend, um im Maus-Modell weitere in vivo-Untersuchungen zu ermöglichen.

Es konnten, basierend auf drei strukturell völlig unterschiedlichen Hits aus einem Hochdurchsatzscreening, für alle Subtypen der humanen und murinen TRPML-Ionenkanäle selektive Aktivatoren entwickelt werden. Für diese Verbindungen wurden in weiteren Calcium Imaging Experimenten Dosis-Wirkungskurven erstellt (Abbildung 105), aus denen das Selektivitätsprofil sowie die konkreten  $EC_{50}$  Werte hervorgehen.

Die Leitstrukturen **SN-2** und **ML-SA1** aktivieren potent TRPML-Ionenkanäle, lassen aber die benötigte Selektivität vermissen. Da **ML-SA1** völlig unselektiv ist wurde auf die Erstellung von Dosis-Wirkungskurven verzichtet. Abbildung 105 zeigt die Dosis-Wirkungskurven für **SN-2** an humanen (a) und murinen (b) TRPML-Ionenkanälen. Daraus ist eine deutliche Präferenz für TRPML3 ersichtlich, TRPML1- und TRPML2-Kanäle werden aber, besonders bei der murinen Variante, selbst bei niedrigen Konzentrationen ebenfalls aktiviert.

Selektiv für den TRPML1-Kanal von Mensch und Maus ist **127**. Da diese Verbindung sehr schlecht wasserlöslich ist und in Suspension gemessen wurde, waren die Erstellung von Dosis-Wirkungskurven und die Ermittlung eines  $EC_{50}$  Wertes hier nicht möglich. Die Messung der Aktivität und Selektivität, welche im Balkendiagramm dargestellt ist (Abbildung 103, Abbildung 104), erfolgte bei 10  $\mu$ M.

Verbindung **17** ist, bei 10  $\mu$ M gemessen, der aktivste und selektivste Aktivator des TRPML2-Ionenkanals von Mensch und Maus. Die Dosis-Wirkungskurven ergaben einen  $EC_{50}$ -Wert von 1.49  $\mu$ M für die humane Isoform und  $EC_{50} = 2.68 \mu$ M für die murine Isoform. Wie die Dosis-Wirkungskurve (Abbildung 105c) zeigt, ist **17** für den humanen TRPML2-Kanal hoch selektiv. Bei den murinen Varianten der TRPML-Ionenkanäle (Abbildung 105d) tritt bei höheren Konzentrationen auch Aktivierung der mTRPML1- und mTRPML3-Kanäle auf. **157** (Abbildung 105e) zeigt bereits etwas weniger Selektivität für den humanen TRPML2-Ionenkanal als **17**. Bei Steigerung der Konzentration tritt bei **157** bereits auch Aktivierung des hTRPML3-Kanals auf. Außerdem ist der maximale Effekt deutlich geringer als für **17**.

Für die TRPML3-Kanäle von Mensch und Maus wurden verschiedene hoch selektive Agonisten entwickelt. **40** ist ein potenter und hoch selektiver Agonist des humanen TRPML3-



Kanals (Abbildung 105f). Selbst bei Konzentrationen bis 30  $\mu\text{M}$ , welche weit über dem ermittelten  $\text{EC}_{50}$  Wert von 4.28  $\mu\text{M}$  liegen, ist kaum Aktivierung der TRPML1 und TRPML2-Kanäle nachweisbar. Da **40** jedoch auch den murinen TRPML1-Kanal aktiviert wurden für Versuche an Mauszellen spezielle auf den murinen TRPML3-Ionenkanal selektive Aktivatoren entwickelt. **26** und **52** aktivieren selektiv und potent den murinen TRPML3-Ionenkanal (Abbildung 100). Abbildung 105g zeigt die Dosis-Wirkungskurve von **26**. Diese Substanz ist außerordentlich selektiv für den murinen TRPML3-Ionenkanal und bei entsprechend hohen Konzentrationen auch sehr aktiv. Der  $\text{EC}_{50}$  Wert liegt mit 11.13  $\mu\text{M}$  zwar etwas höher als die Werte der übrigen Verbindungen, dafür trat im MTT-Test der Verbindung **26** im Messbereich bis 100  $\mu\text{M}$  allerdings keine nachweisbare Toxizität auf. Andere aktivere Aktivatoren wie auch die Leitstrukturen weisen im MTT-Test  $\text{IC}_{50}$ -Werte im kleinen zweistelligen  $\mu\text{M}$  Bereich auf.

Die  $\text{EC}_{50}$  Werte der selektivsten Verbindungen aus dem Calcium Imaging sind im Vergleich zu denen im MTT-Test ermittelten  $\text{IC}_{50}$  Werten im Folgenden dargestellt. Alle ermittelten  $\text{EC}_{50}$  Werte sind deutlich niedriger als die entsprechenden  $\text{IC}_{50}$  Werte aus dem MTT-Test. Somit ergibt sich auch ein therapeutisch nutzbares Fenster für in vivo-Untersuchungen.

Tabelle 10: Vergleich der im Calcium Imaging ermittelten  $\text{EC}_{50}$ -Werte für die Aktivierung der Ionenkanäle mit den im MTT-Test ermittelten  $\text{IC}_{50}$ -Werten für die Zytotoxizität der selektivsten Verbindungen.

Verbindung	Ionenkanal	Im Calcium Imaging ermittelter <b><math>\text{EC}_{50}</math>-Wert</b> für die Aktivierung	Im MTT-Test ermittelter <b><math>\text{IC}_{50}</math>-Wert</b> für die Zytotoxizität
<b>SN-2</b>	hTRPML3	$\text{EC}_{50} = 1.14 \mu\text{M}$	$\text{IC}_{50} = 27.2 \mu\text{M}$
	mTRPML3	$\text{EC}_{50} = 4.82 \mu\text{M}$	
<b>17</b>	hTRPML2	$\text{EC}_{50} = 1.49 \mu\text{M}$	$\text{IC}_{50} = 33.9 \mu\text{M}$
	mTRPML2	$\text{EC}_{50} = 2.68 \mu\text{M}$	
<b>157</b>	hTRPML2	$\text{EC}_{50} = 2.12 \mu\text{M}$	$\text{IC}_{50} = 28.7 \mu\text{M}$
<b>40</b>	hTRPML3	$\text{EC}_{50} = 4.28 \mu\text{M}$	$\text{IC}_{50} = 14.6 \mu\text{M}$
<b>26</b>	mTRPML3	$\text{EC}_{50} = 11.13 \mu\text{M}$	$\text{IC}_{50} > 50 \mu\text{M}$

Die Ergebnisse der Testung wurden in Bezug auf Aktivität und Selektivität von unseren Kooperationspartnern in Patch-Clamp Experimenten bestätigt. Diese nutzen die entwickelten Verbindungen als Tools für die weitere Erforschung dieser Ionenkanäle.

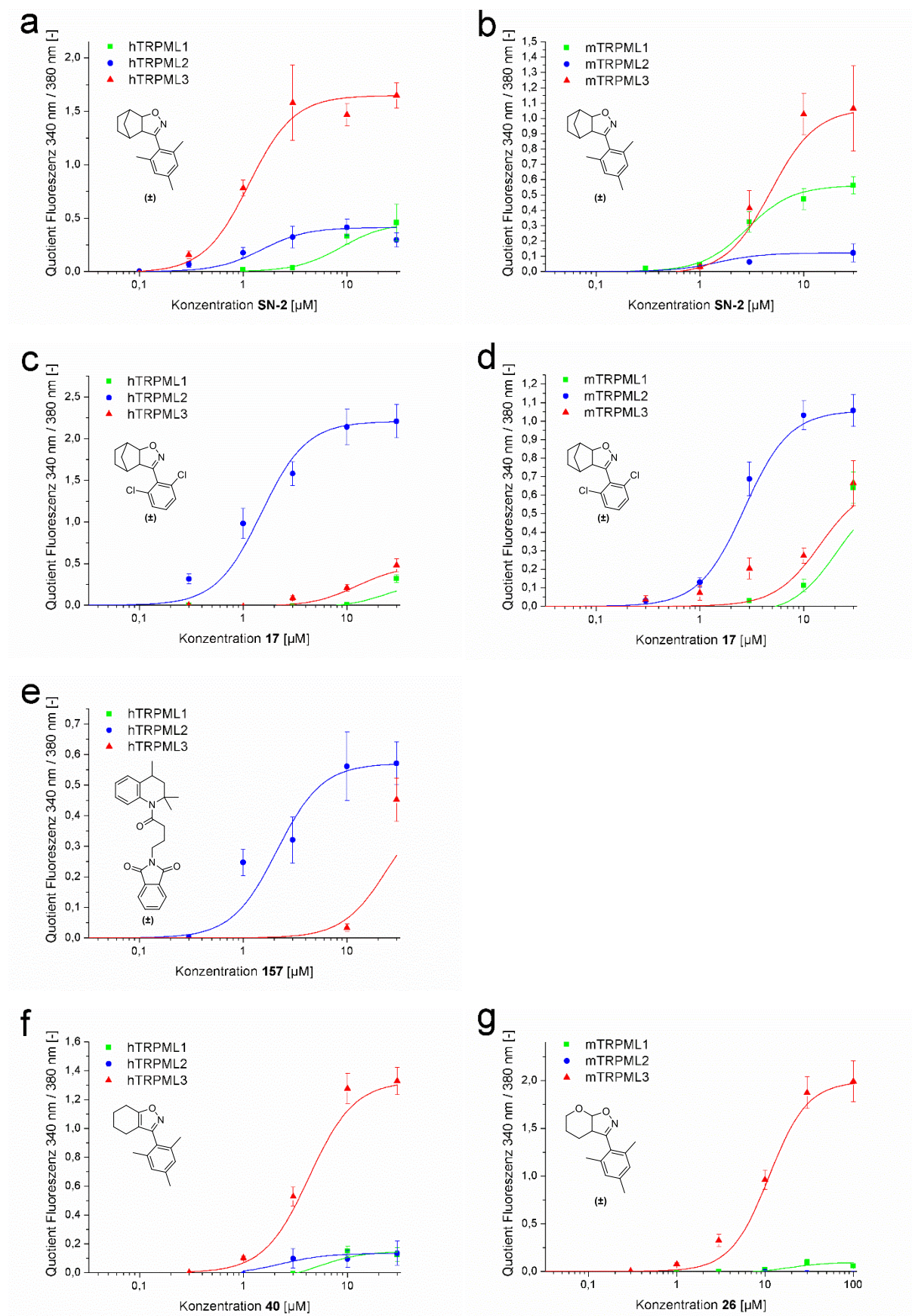


Abbildung 105: Dosis-Wirkungskurven der selektivsten TRPML-Aktivatoren: a) Leitstruktur **SN-2** an humanen TRPML-Kanälen; b) Leitstruktur **SN-2** an murinen TRPML-Kanälen; c) **17** an humanen TRPML-Kanälen; d) **17** an murinen TRPML-Kanälen; e) **157** an humanen TRPML-Kanälen; f) **40** an humanen TRPML-Kanälen; g) **26** an murinen TRPML-Kanälen.

## 5 Zusammenfassung

TRPML-Ionenkanäle sind eine Gruppe von nicht selektiven  $\text{Ca}^{2+}$  Kanälen, welche vorrangig im endolysosomalen System exprimiert werden und dort unter anderem an der Regulation lysosomaler Speichervorgänge und Kationenhomöostase mitwirken. Mutationen im TRPML1-Gen sind im Menschen für die lysosomale Speicherkrankheit Mucopolidose Typ IV verantwortlich. Details zur Funktion im Körper sowie Konsequenzen einer gezielten Modulation der Kanäle sind jedoch bis heute nicht bekannt. Um die physiologischen Funktionen und eventuelle medikamentöse Angriffspunkte an den TRPML-Ionenkanälen weiter erforschen zu können ist es erforderlich, selektive Aktivatoren der einzelnen Ionenkanal-Subtypen (TRPML1, TRPML2 und TRPML3) zur Verfügung zu haben. Aus einem Hochdurchsatzscreening<sup>[40]</sup> waren einzelne Hits bekannt. Diese Substanzen sind in der Lage TRPML-Kanäle zu aktivieren, besitzen aber keine Selektivität für die einzelnen Unterformen. Ziel dieser Arbeit war die chemische Variation dieser Hits zusammen mit der Evaluation der Aktivität der neuen Verbindungen in Zellkultur um selektive Aktivatoren der einzelnen Ionenkanal-Subtypen zu generieren.

Als erste Leitstruktur aus dem Hochdurchsatzscreening diente das Mesitylisoxazolin **SN-2** (Abbildung 107). Diese Verbindung sowie eine ganze Reihe von Analoga lassen sich in nur zwei Schritten darstellen (Abbildung 106 A): Der zentrale Isoxazolin-Ring wird hierbei in einer Huisgen-Cycloaddition aus einem Nitriloxid und einem cyclischen oder acyclischen Olefin aufgebaut. Die aliphatischen Substituenten an C-4 und C-5 des Isoxazolins sowie der aromatische Substituent an C-3 des Isoxazolins werden dabei durch die Edukte bereits eingebracht. Aromatische Aldehyde sind in großer Auswahl erhältlich und ermöglichen so die beliebige Variation des aromatischen Substituenten. Aus den Aldehyden werden mit Hydroxylamin Oxime erzeugt, welche mit Oxidationsmitteln wie PIFA zu den Nitriloxiden umgesetzt werden. Die Nitriloxide reagieren als 1,3-Dipole mit Olefinen in [3+2]-Cycloadditionen zu den entsprechenden Isoxazolinolen. Dabei lassen sich die aliphatischen Substituenten an C-4 und C-5 durch Auswahl geeigneter Olefine ebenfalls frei variieren.

Da eine nachträgliche Oxidation der Isoxazoline zu den entsprechenden voll aromatischen Isoxazolen nicht möglich war, musste für die Synthese von Isoxazol-Analoga von **SN-2** der Isoxazol-Grundkörper neu aufgebaut werden (Abbildung 106 B): Möglich war dies ebenfalls durch Huisgen-Cycloaddition unter Verwendung von Ketonen statt der zuvor eingesetzten Olefine. Durch Deprotonierung in  $\alpha$ -Position lassen sich Ketone in Enolate überführen. Deren Doppelbindung geht eine Huisgen-Cycloaddition ein. Das entstehende Isoxazolin trägt dann

mit der 5-Hydroxygruppe eine Abgangsgruppe und lässt sich zum aromatischen Isoxazol dehydratisieren.

Die Morpholino-Isoxazoline **54** und **56** wurden aus Morpholin-Enaminen von Ketonen und Mesitonitriloxid gewonnen. Triazolin- und Pyrazolin-Analoga (**66** und **73**) mit anderen Fünfring-Heterocyclen statt des Isoxazolinrings durch [3+2]-Cycloaddition cyclischer Alkene mit entsprechenden 1,3-Dipolen. Verbindung **SN-2** wurde durch Methylierung und Reduktion zum gesättigten Isoxazolidin **60** und durch Ringtransformation zum Isothiazol **63** weiter umgesetzt. Außerdem wurde der Isoxazolinring für das Analogon **61** invers aufgebaut.

Die 57 auf diese Weise in dieser Arbeit dargestellten **SN-2** Analoga sind in Abbildung 107 gezeigt.

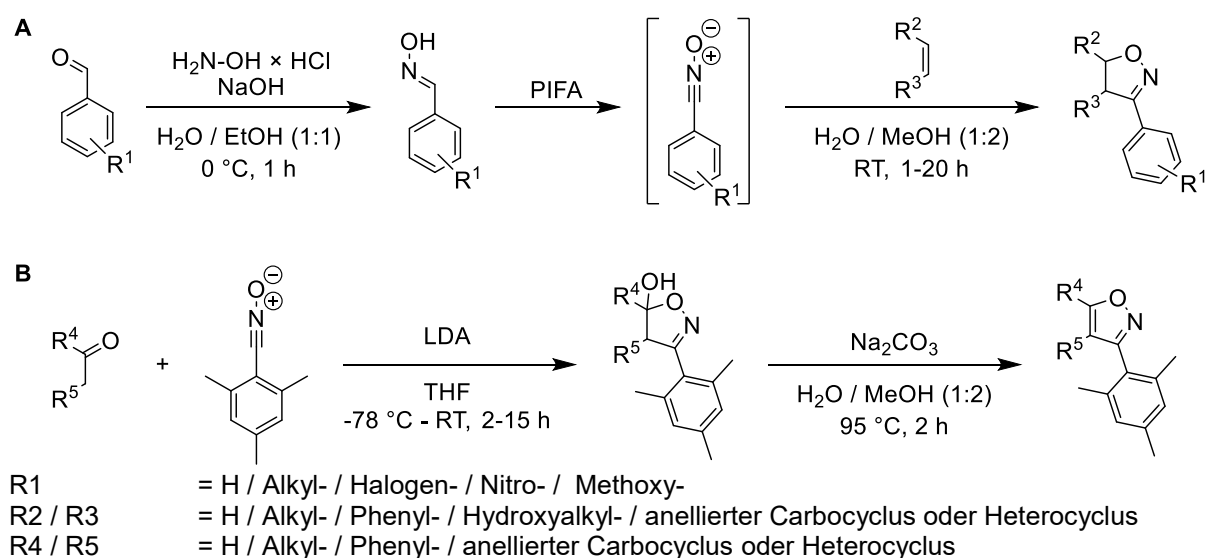
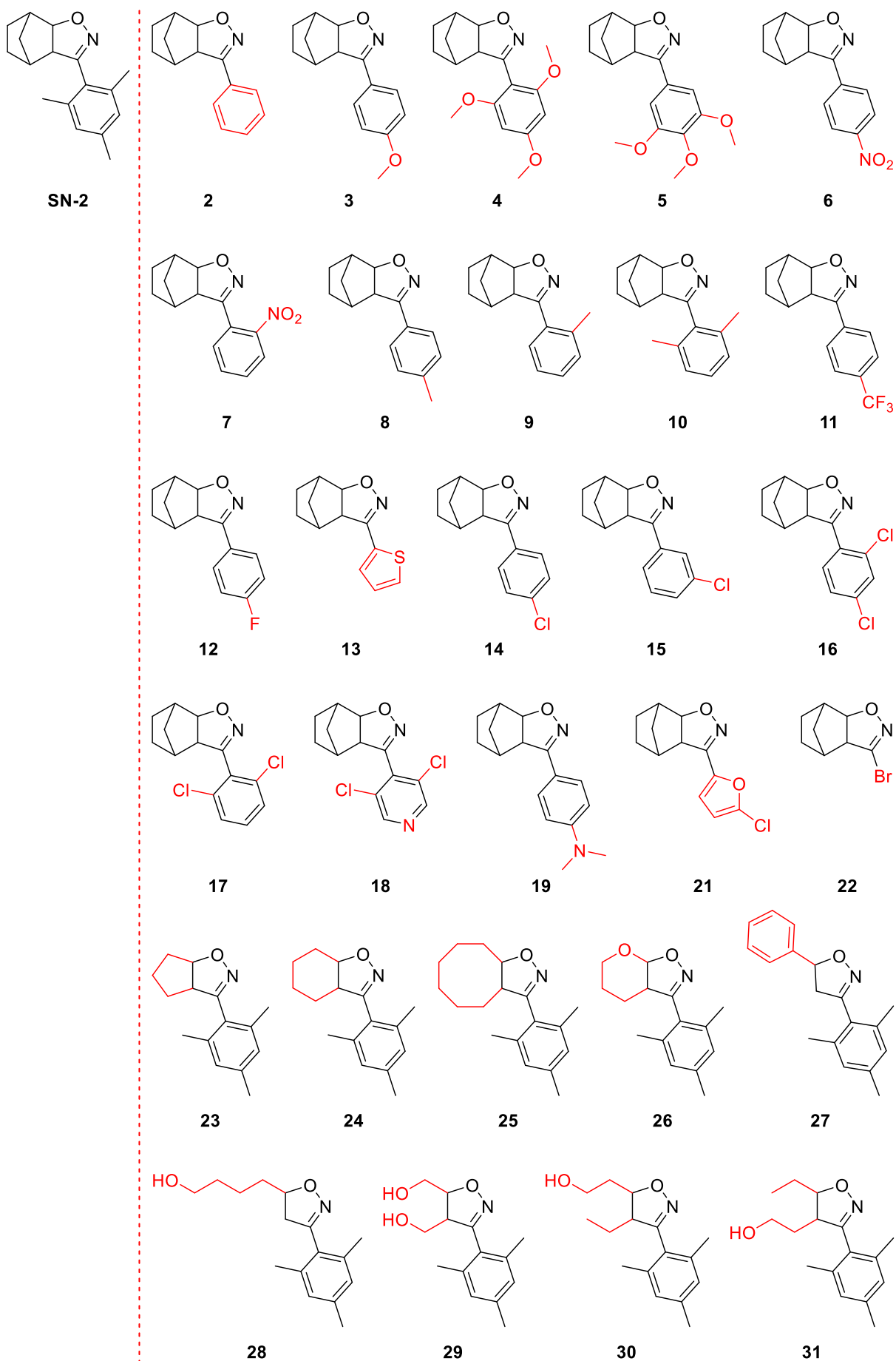


Abbildung 106: Syntheschema zur Darstellung der **SN-2** Analoga. A: Synthese der Isoxazolin-Analoga. B: Synthese der Analoga mit aromatischem Isoxazol.



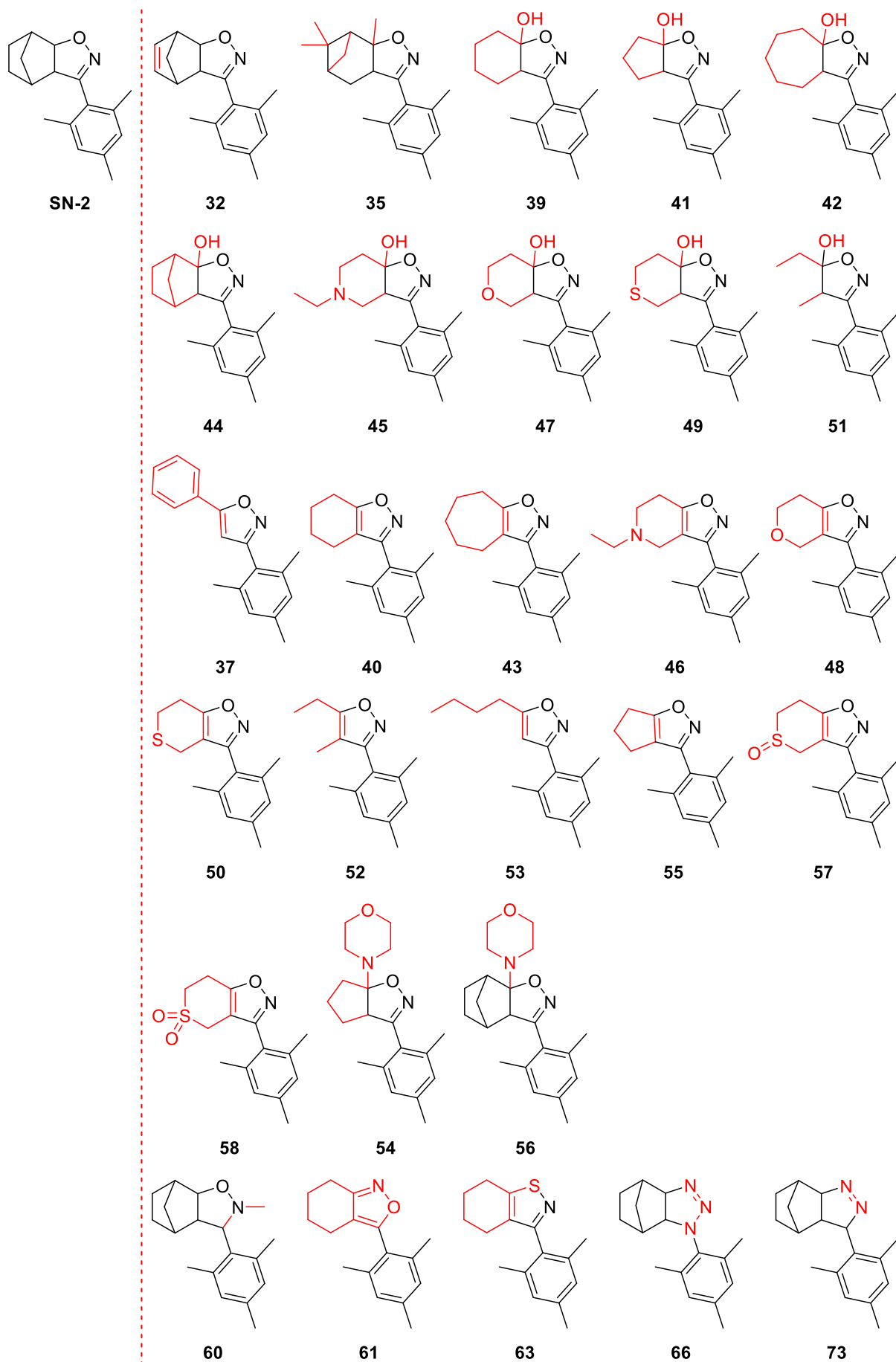
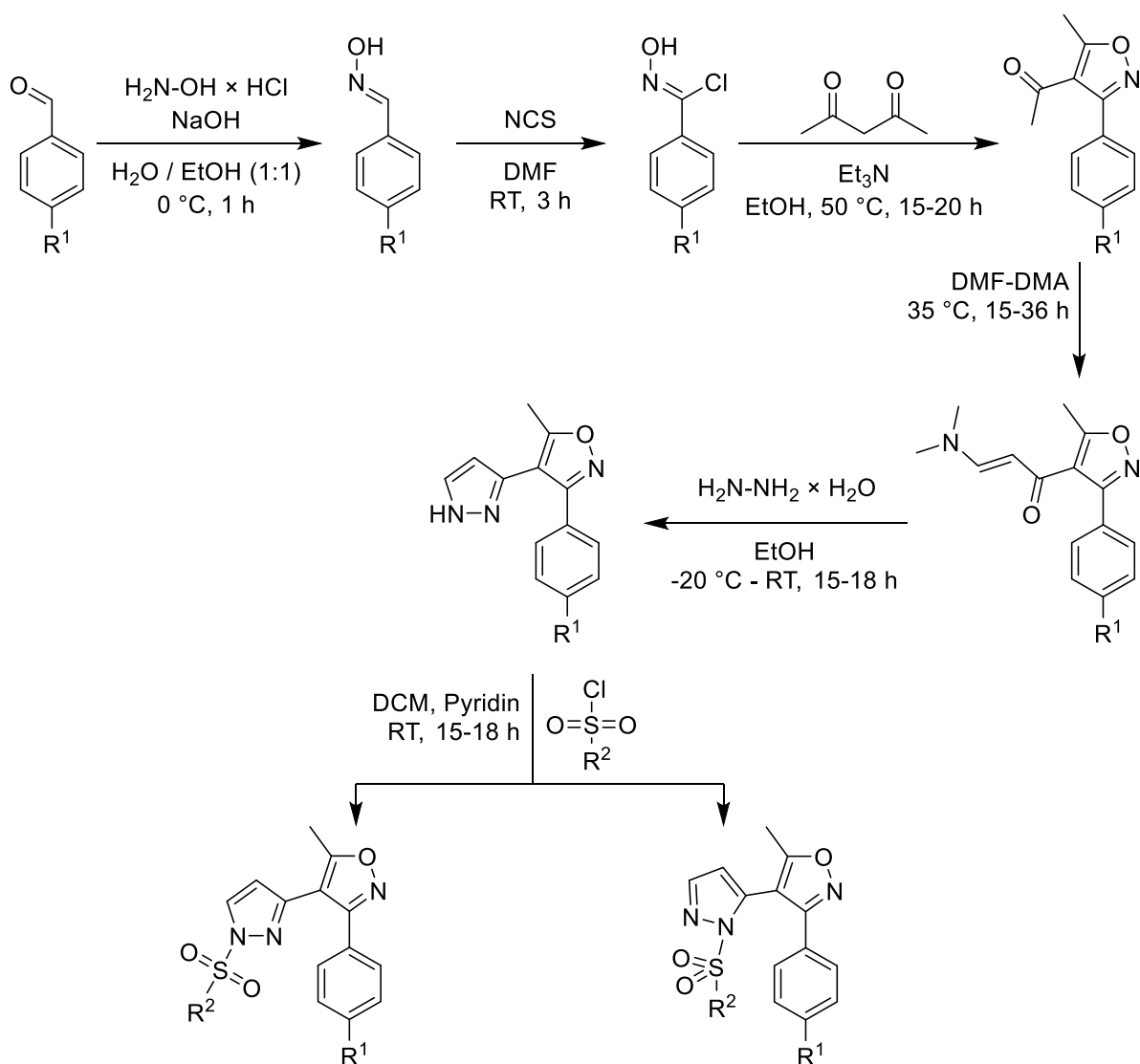


Abbildung 107: Strukturen der synthetisierten **SN-2** Analoga. Die Abweichungen von der Leitstruktur **SN-2** sind jeweils rot hervorgehoben.

Die zweite ausgewählte Leitstruktur aus dem Hochdurchsatzscreening war Verbindung **SF-11**. Die Verbindung wird nach dem in Abbildung 108 gezeigten Syntheseweg dargestellt. Begonnen wird, wie zuvor, mit dem Aufbau des Isoxazolrings, welcher bereits den gewünschten substituierten Phenyl-Substituenten an C-3 trägt, mittels einer Huisgen-Cycloaddition eines Nitriloxids mit dem Enolat von Acetylaceton. Die anschließende C1-Verlängerung des Acetylrestes an C-4 mittels eines Formamidacetals bereitete die meisten Probleme. Der nachfolgende Ringschluss des erhaltenen Enaminoketons mit Hydrazin baut den Pyrazolring auf. Da das Pyrazol zwei tautomere Formen bilden kann, liefert die nachfolgende *N*-Sulfonylierung sowohl **SF-11** und dessen direkte Analoga als 1-Sulfonyl-5-isoxazolpyrazole als auch die stereoisomeren 1-Sulfonyl-3-isoxazolpyrazole als im präparativen Maßstab trennbare Isomerengemische. Als weitere Variationen wurden die *N*-Benzyl- bzw. *N*-Benzoyl-Analoga **106** und **107** hergestellt. Die biologische Testung der Verbindungen an den Ionenkanälen brachte zutage, dass nicht wie zuvor beschrieben **SF-11**, sondern das Stereoisomer **80** das aktive Isomer ist.

Abbildung 109 zeigt alle 20 synthetisierten **SF-11** Analoga.

Abbildung 108: Syntheschema zur Herstellung der **SF-11** Analoga.



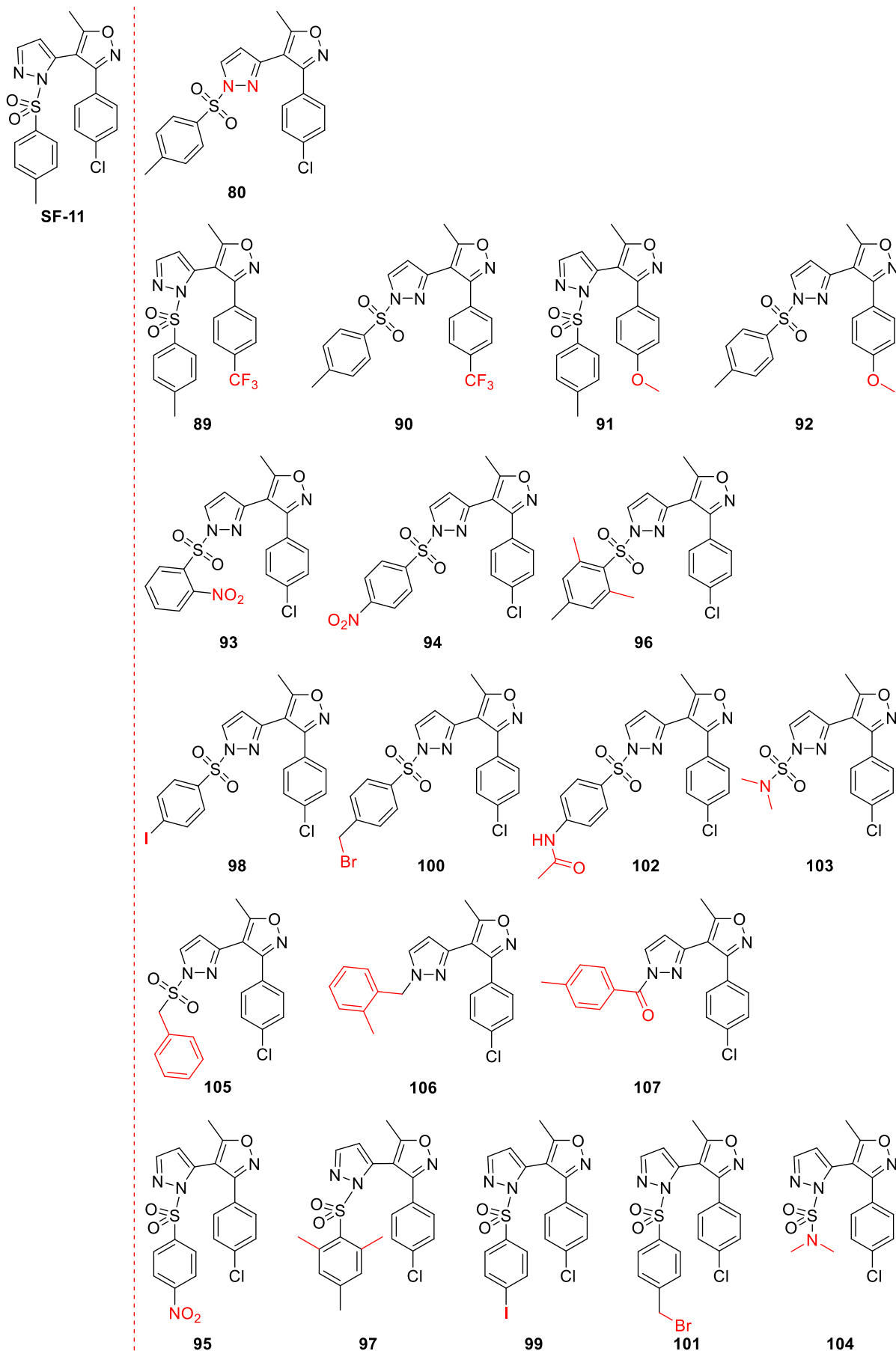
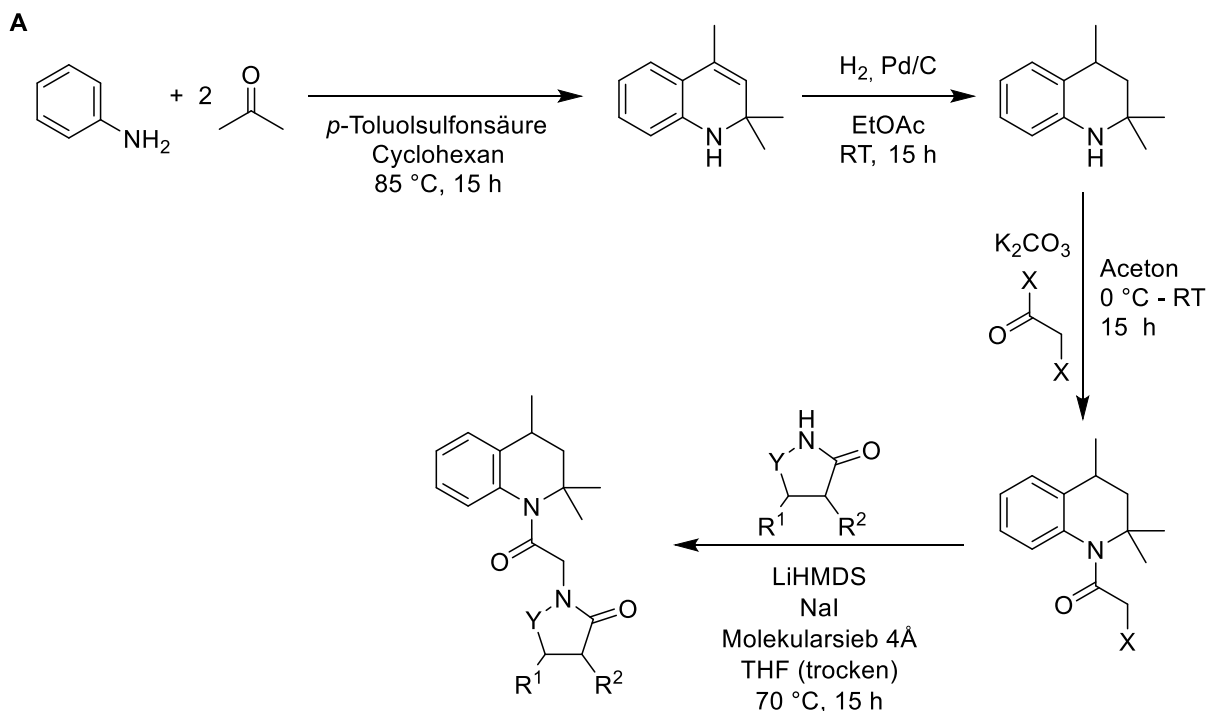
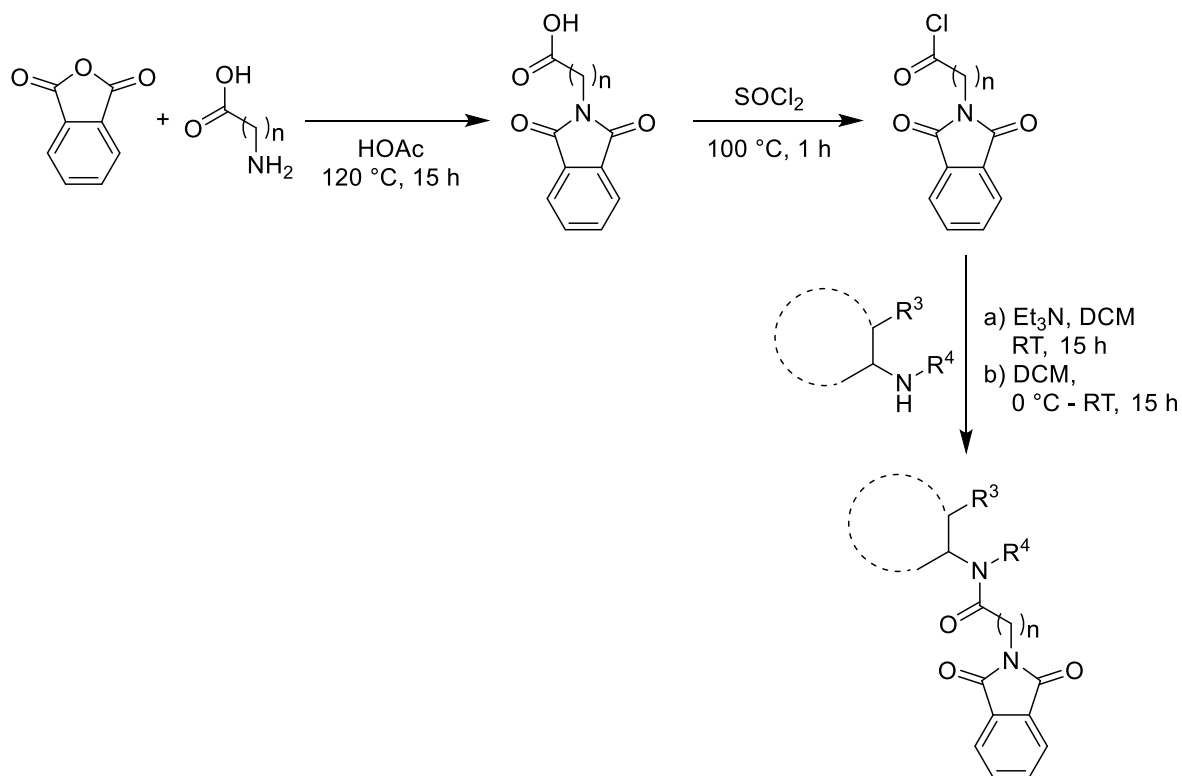


Abbildung 109: Strukturen der synthetisierten **SF-11** Analoga. Die Abweichungen von der Leitstruktur **SF-11** sind jeweils rot hervorgehoben.

Dritte Leitstruktur aus dem Hochdurchsatzscreening war **SF-51** sowie dessen potenteres Didehydroanalogon **ML-SA1**. Diese Verbindungen sind aus drei Bausteinen zusammengesetzt: Einem (hydrierten) Acetonanil im „Norden“, Phthalimid im „Süden“ sowie einem Acetylspacer als Verbindungsstück. Die Synthese von Analoga kann auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen: Entweder wird der „Norden“ zuerst an den Spacer gekoppelt, welcher eine Abgangsgruppe an C-2 tragen muss. Durch nucleophile Substitution mit geeigneten *N*-Nucleophilen (deprotonierte Imide, Amide und Sulfimide) ist dann die Kopplung an den Phthalimid-„Südteil“ möglich (Abbildung 110 A). Alternativ, wenn die nucleophile Substitution nicht gelingt, kann der „Südteil“ inclusive des Spacers aus einem Anhydrid und einer  $\omega$ -Aminosäure aufgebaut werden. Die Bildung des Amids mit dem „Norden“ erfolgt dann nach Aktivierung der Carbonsäure durch Thionylchlorid (Abbildung 110 B). Variationen des Benzenrings des Phthalimid-Restes gelangen ausgehend von Maleinimid durch [4+2]-Cycloadditionen (Diels-Alder-Reaktionen) mit Dienen wie Furan, Cyclopentadien und Butadien unter Ausbildung bicyclischer und teilweise überbrückter Produkte (**144**, **146**, **148** und **150**).

Unter Einsatz verschiedener aromatischer und aliphatischer sekundärer Amine als Bausteine für den „Norden“, unterschiedlich substituierter Imide, Lactame, Saccharin und Throbromin als „Süden“ sowie einer homologen Reihe von  $\omega$ -Aminosäuren mit unterschiedlicher Kettenlänge gelang nach diesen Syntheschemata die Darstellung der 35 in Abbildung 111 gezeigten **ML-SA1** Analoga.



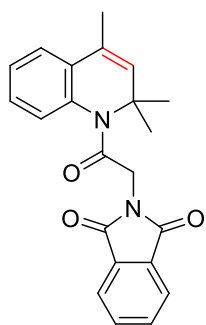
**B**

X = Cl / Br

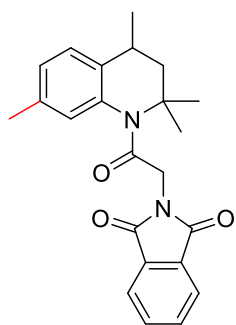
Y = CH<sub>2</sub> / CO / SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup> / R<sup>2</sup> / R<sup>3</sup> / R<sup>4</sup> = H / Alkyl- / Cycloalkyl- / Aryl- / anellierter Carbocyclus oder Heterocyclus

n = 1 – 5

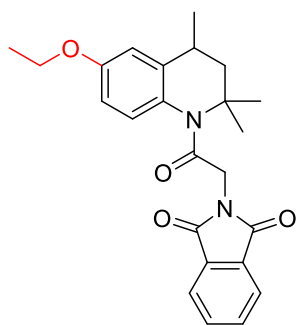
Abbildung 110: Syntheschema zur Herstellung der **ML-SA1** Analoga. A: Synthese der Analoga mit variablem "Südteil". B: Synthese der Analoga mit variablem "Nordteil" und Verlängerung des Spacers.



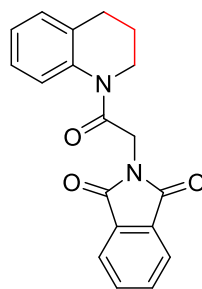
SF-51



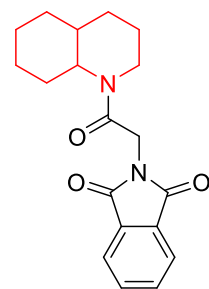
110



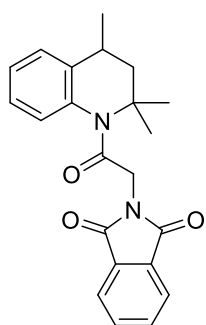
111



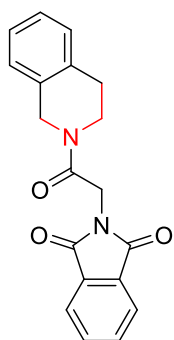
112



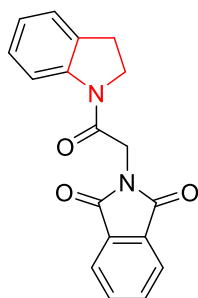
113



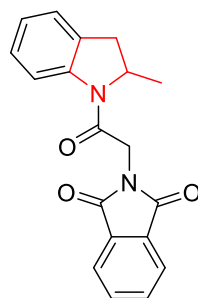
ML-SA1



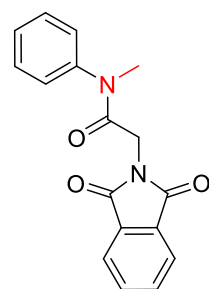
114



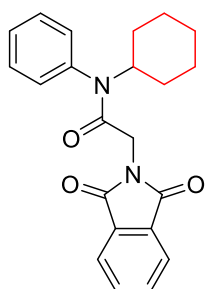
115



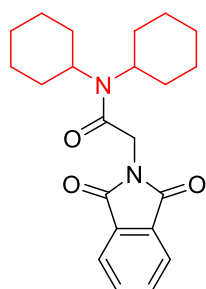
116



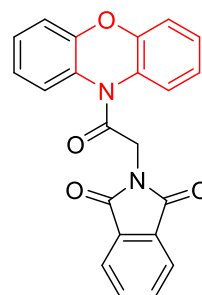
117



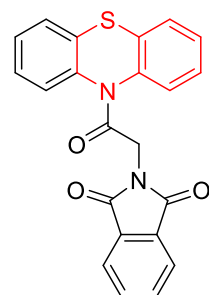
118



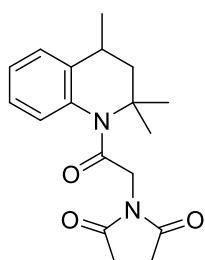
119



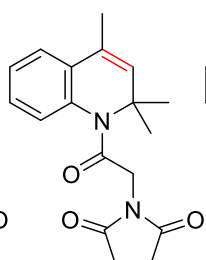
120



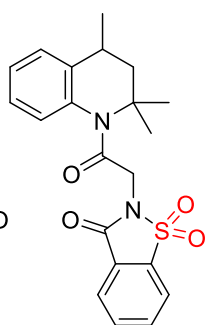
121



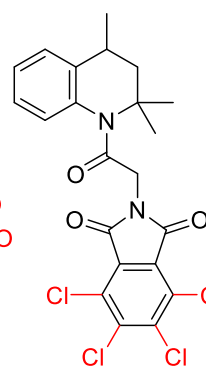
124



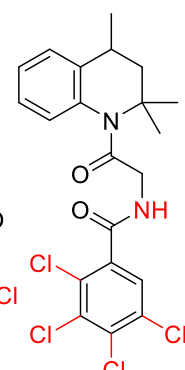
125



126



127



129

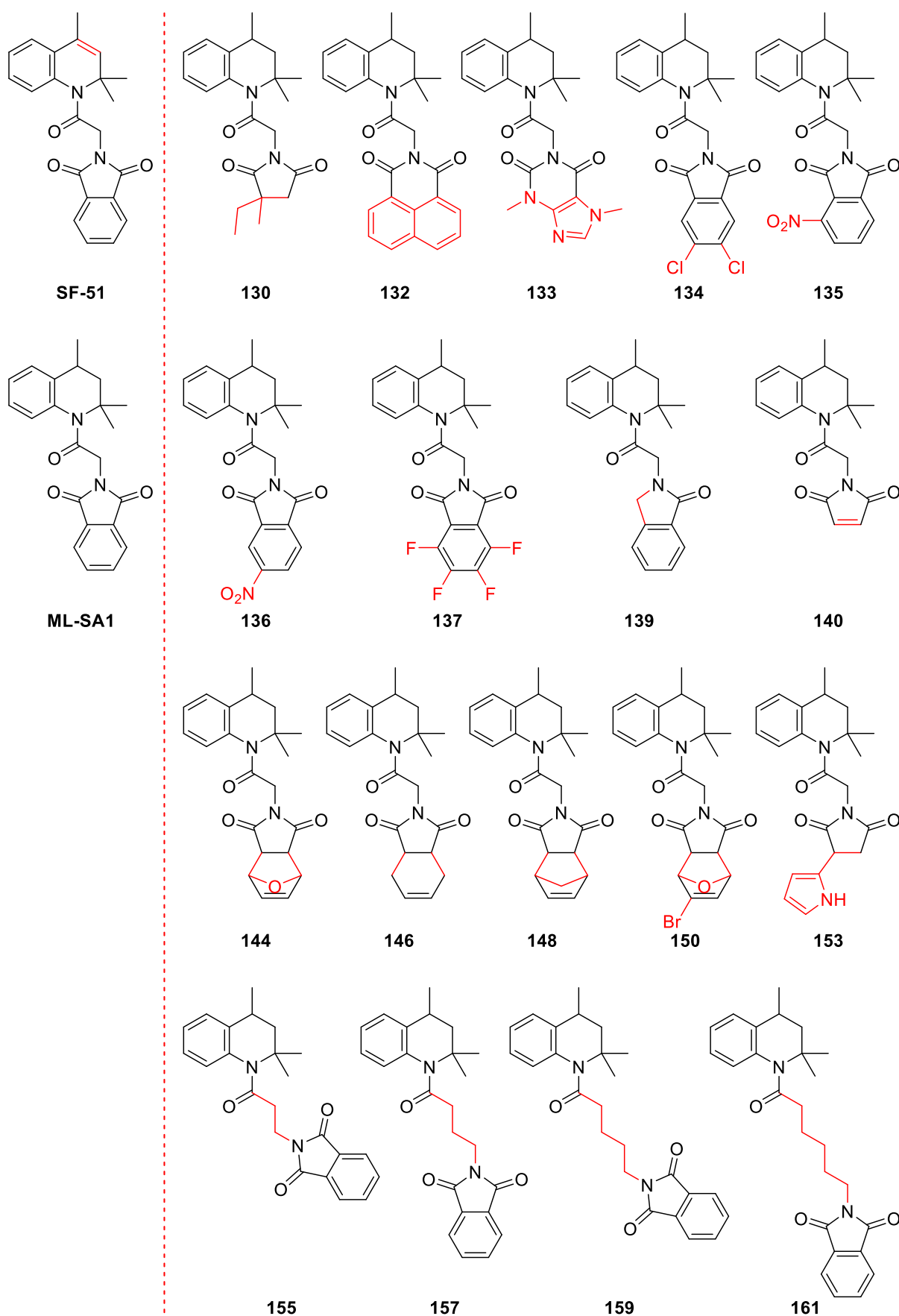


Abbildung 111: Strukturen der synthetisierten **ML-SA1** Analoga. Die Abweichungen von der Leitstruktur **ML-SA1** sind jeweils rot hervorgehoben.

Insgesamt wurden in dieser Arbeit basierend auf drei Leitstrukturen, einzelnen und strukturell sehr unterschiedlichen Hits aus einem Hochdurchsatzscreening, von denen außer einer biologischen Aktivität nichts bekannt war, 111 Analoga dargestellt. Diese neuen Verbindungen wurden von mir begleitend mittels Calcium Imaging an Zellkulturen auf ihre Aktivität an den einzelnen Subtypen der TRPML-Kanäle getestet. Die Ergebnisse dieser Testungen und die daraus abgeleiteten (sich laufend erweiternden) Erkenntnisse zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen hatten natürlich ständig Einfluss auf das Design weiterer vielversprechender Zielverbindungen. Die Mehrheit der eingebrachten Variationen führte zu inaktiven Verbindungen, was allerdings auch den positiven Schluss zulässt, dass diese Aktivatoren sehr konkrete Bindungsmodi an den Ionenkanälen haben und dadurch spezifisch die Kanäle öffnen. Dies wurde als eine hervorragende Basis für die Strukturoptimierung zu hoch selektiven Modulatoren betrachtet. Einige Substanzen sind, wie auch die Leitstrukturen selbst, unselektiv und aktivieren zwei oder alle drei TRPML-Ionenkanal-Subtypen. Es gelang jedoch, durch systematische Strukturvariationen und Herstellung einer großen Anzahl an Verbindungen für jeden Ionenkanal-Subtyp selektive Aktivatoren zu entwickeln. Die Strukturen der selektivsten Aktivatoren der einzelnen TRPML-Subtypen sind in Abbildung 112 dargestellt. Abbildung 113 zeigt die Aktivitäten der selektivsten Verbindungen an den einzelnen Ionenkanal-Subtypen. Aufgrund von Speziesunterschieden zwischen den humanen und murinen TRPML-Kanälen mussten die Selektivitäten für jede Spezies getrennt bestimmt werden. Für den TRPML3-Ionenkanal liegen unterschiedliche, besonders selektive Verbindungen für die humane (**40** und **80**) und murine (**26** und **52**) Variante vor. **127** aktiviert in beiden Spezies selektiv den TRPML1 und **17** den TRPML2-Kanal.

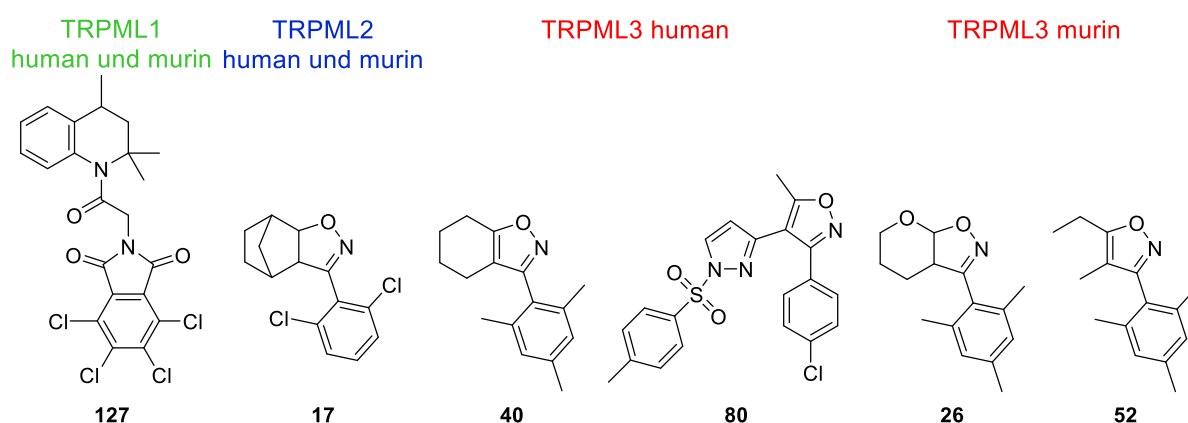


Abbildung 112: Strukturen der selektivsten Aktivatoren der einzelnen TRPML-Subtypen.

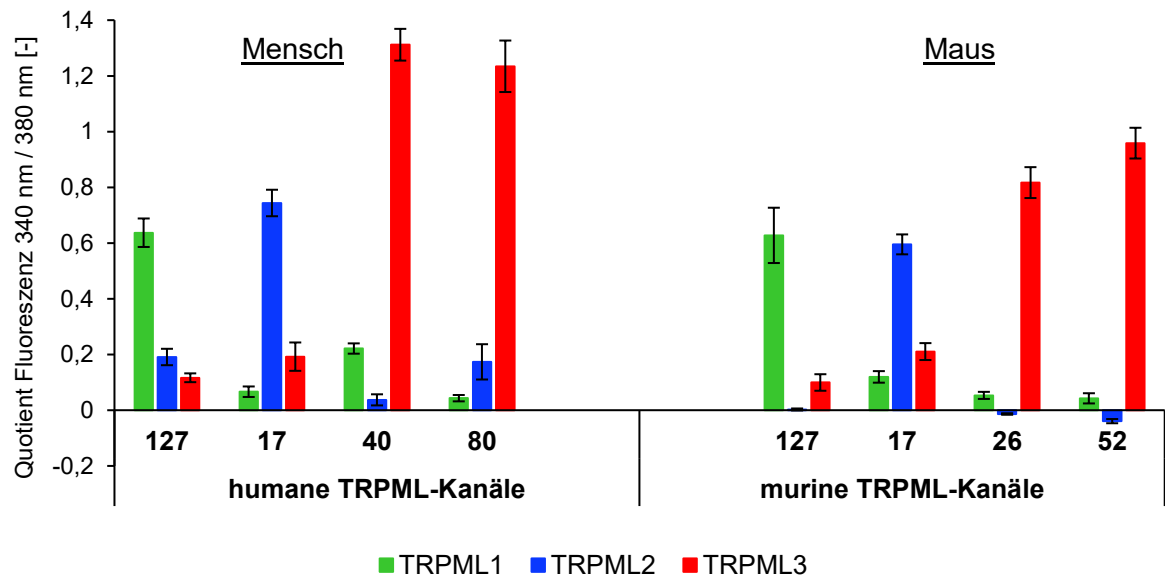


Abbildung 113: Aktivitäten der selektivsten Aktivatoren für humane (links) und murine (rechts) TRPML-Kanäle. Dargestellt sind die Aktivitäten der verschiedenen Substanzen an den einzelnen Ionenkanal-Subtypen. Fehlerbalken zeigen den SEM.

Somit ist es im Rahmen dieser Arbeit gelungen, die ersten hoch selektiven Aktivatoren für alle drei Subtypen der TRPML-Ionenkanäle zu entwickeln. Diese Substanzen stellen wertvolle *chemical tools* für die weitere Charakterisierung dieser Ionenkanäle dar. Diese Substanzen werden mittlerweile schon von mehreren Arbeitsgruppen im In- und Ausland für weitergehende Forschungsprojekte genutzt.





## **6 Experimenteller Teil**

### **6.1 Allgemeine Angaben zu Geräten und Arbeitstechniken**

#### **Aufbereitung von Lösungsmitteln**

Tetrahydrofuran sowie Dioxan wurden über Natrium unter Zusatz von Benzophenon zum Rückfluss erhitzt und abdestilliert. Alle sonstigen Lösungsmittel wurden durch einfache Destillation von schwerflüchtigen Verunreinigungen getrennt.

#### **Ausbeuten**

Die jeweiligen Ausbeuten beziehen sich auf die säulenchromatographisch gereinigten bzw. umkristallisierten und im Hochvakuum getrockneten Substanzen.

#### **Dünnschichtchromatographie**

Es wurden DC Fertigfolien Polygram® SIL G/UV254nm von Macherey-Nagel (Düren, Deutschland) verwendet (Schichtdicke 0.2 mm, Format 40 × 80 mm). Die Detektion erfolgte unter UV-Licht bei 254 und 366 nm.

#### **Flash-Säulen-Chromatographie**

Die säulenchromatographische Aufreinigung der Rohprodukte erfolgte mit Kieselgel 60 (Korngröße 0.015 – 0.040 mm) der Firma Merck (Darmstadt, Deutschland). Die jeweils verwendeten Fließmittelzusammensetzungen sind der Beschreibung der Verbindungen zu entnehmen. Angegebene Mischungsverhältnisse beziehen sich auf Volumenanteile.

#### **HPLC-Reinheit**

Die HPLC-Reinheiten wurden mit Hilfe einer HP Agilent 1100 HPLC mit Dioden Array Detektor (Agilent Technologies, Waldbronn, Deutschland) bestimmt.

Säule: Poroshell® EC-C18; 3.0 × 100 mm; 2.7 µm (Agilent)  
LiChrospher® LiChroCART® RP-18; 4.0 × 125 mm; 5 µm (Merck Millipore)

Luna® CN; 4.6 × 250 mm; 5 µm (Phenomenex)

Synergi® Hydro-RP; 4.6 × 250 mm; 4 µm (Phenomenex)

Mobile Phase: Acetonitril/Wasser (70:30, 80:20 bzw. 85:15)

Flussrate: 1.00 mL/min bzw. 1.20 mL/min

Temperatur: 50 °C

Wellenlängen: 210 nm und 254 nm

Injektionsvolumen: 10 µL einer Lösung von 100 µg/mL (Probe in mobiler Phase)

### IR-Spektren

Ölige Substanzen wurden als Film zwischen NaCl-Fenstern, Feststoffe als KBr-Presslinge mit dem IR-Spektrometer Perkin-Elmer FT-IR Paragon 1000 (PerkinElmer, Waltham, USA) vermessen. ATR-Spektren wurden mit einem Jasco FT/IR-4100 mit ATR PRO450-S (Jasco Germany GmbH, Groß-Umstadt, Germany) aufgenommen

### Massenspektren

Die Massenspektren wurden durch Elektronenstoß-Ionisation (EI) bei 70 eV Anregungsenergie oder mittels Elektrospray-Ionisation (ESI) bestimmt. Für EI-Spektren wurden folgende Spektrometer eingesetzt: Jeol JMS-GCmate II (Jeol, Peabody, USA), Jeol MStation Sektorfeld Massenspektrometer (Jeol, Peabody, USA), Finnigan MAT 95 und MAT 90 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). ESI Messungen wurden an einem Thermo Finnigan LTQ FT Ultra Fourier Transform Ionen Cyclotron Resonanz Massenspektrometer (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) durchgeführt.

### NMR-Spektren

Die NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern Avance III HD 400 MHz Bruker BioSpin (<sup>1</sup>H-NMR: 400 MHz, <sup>13</sup>C-NMR: 101 MHz) und Avance III HD 500 MHz Bruker BioSpin mit CryoProbe™ Prodigy (<sup>1</sup>H-NMR: 500 MHz, <sup>13</sup>C-NMR: 126 MHz) (beide von Bruker, Billerica, USA) aufgenommen. Die in parts per million [ppm] angegebenen chemischen Verschiebungen  $\delta$  beziehen sich auf die  $\delta$ -Skala bezogen auf den internen Standard Tetramethylsilan (TMS,  $\delta$  = 0.00 ppm) bzw. das Lösungsmittelsignal. Die Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hertz [Hz] angegeben. Als Lösungsmittel wurden deuteriertes Chloroform (CDCl<sub>3</sub>), deuteriertes Dimethylsulfoxid (DMSO-*d*<sub>6</sub>), deuteriertes Dichlormethan (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) bzw. deuteriertes

Tetrachlorethan ( $C_2D_2Cl_4$ ) verwendet. Sofern nicht anders angegeben wurden die Messungen bei Raumtemperatur durchgeführt.

### Schmelzpunkte

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mit Hilfe eines Büchi-Melting Point B-540 (Büchi, Flawil, Schweiz). Schmelzpunkte sind in °C angegeben. Alle angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

### Software

Zur Darstellung von Strukturformeln und Reaktionen wurde ChemDraw 16.0 (ChemOffice Professional 16.0, Firma PerkinElmer, Waltham, USA) verwendet. Diederwinkel und räumliche Entfernungen von Atomen wurden mit Chem3D (ChemOffice Professional 16.0, Firma PerkinElmer, Waltham, USA) simuliert. Darstellung und Auswertung von NMR-Spektren erfolgte mit MestReNova 10.0.2-15465 (Firma Mestrelab Research, Santiago de Compostela, Spanien). Aufzeichnung von Fluoreszenzdaten erfolgte mit der Software TILLvisION v4.01 (TILL Photonics GmbH, Gräfelfing, Germany). Texte, Tabellen und Diagramme wurden mit Microsoft Office 2013 (Firma Microsoft, Redmond, USA) sowie Origin8Pro (OriginLab Corporation, Northampton, USA) erstellt. Die Darstellung der Kristallstrukturen erfolgte mit Ortep-3 (School of Chemistry, University of Glasgow, Glasgow, Scotland).

### Synthesen nach Literaturvorschrift

Die folgenden Zielverbindungen wurden nach Literaturangaben dargestellt. Die analytischen Daten entsprechen den jeweils dort angegebenen Werten: (3aRS,4RS,7SR,7aRS)-3-Phenyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol (**2**)<sup>[81]</sup>, (3aRS,4RS,7SR,7aRS)-3-(4-Methoxyphenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol (**3**)<sup>[81]</sup>, (3aRS,4RS,7SR,7aRS)-3-(p-Tolyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol (**8**)<sup>[177-178]</sup>, (3aRS,4RS,7SR,7aRS)-3-(4-Fluorphenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol (**12**)<sup>[179]</sup>, 3-Mesityl-5-phenylisoxazol (**37**)<sup>[47, 180]</sup>.

## 6.2 Allgemeine Synthesevorschriften

Details zu Äquivalenten und Eluenten für die Flash-Säulenchromatographie sind im Folgenden für jede einzelne Verbindung angegeben.

**Synthesevorschrift 1:** (Huisgen-Cycloaddition von Norbornen mittels *in situ* generierten Nitriloxiden)

Die jeweils angegebenen Mengen Arylaldoxim und Norbornen werden in einer Methanol/Wasser (2:1)-Mischung (2 mL/mmol Aldoxim) gelöst. Unter Rühren werden langsam 1.2 Äquivalente [Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol (PIFA) zugefügt und die Lösung bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Die Mischung wird mit 50 mL Wasser versetzt und mit 3 × 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung des jeweils angegebenen Fließmittels gereinigt.

**Synthesevorschrift 2:** (Huisgen-Cycloaddition von Olefinen mit *in situ* generiertem Mesitonitriloxid)

Die jeweils angegebenen Mengen Mesitaldehydoxim und Alken werden in einer Methanol/Wasser (2:1)-Mischung (2 mL/mmol Mesitaldehydoxim) gelöst. Unter Rühren werden langsam 1.2 Äquivalente [Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol (PIFA) zugefügt und die Lösung bei Raumtemperatur 20 h gerührt. Die Mischung wird mit 50 mL Wasser versetzt und mit 3 × 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung des jeweils angegebenen Fließmittels gereinigt.

**Synthesevorschrift 3:** (Huisgen-Cycloaddition von Mesitonitriloxid mit Alkenen oder Alkinen)

Die angegebenen Mengen Mesitonitriloxid sowie des entsprechenden Alken bzw. Alkin werden in Ethylacetat (3 mL/mmol) gelöst und bei Raumtemperatur 15 h gerührt.

**Aufarbeitung a)** Es werden 20 mL Wasser zugesetzt und mit 3 × 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung des jeweils angegebenen Fließmittels gereinigt.

**Aufarbeitung b)** Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung des jeweils angegebenen Fließmittels gereinigt.

**Synthesevorschrift 4:** (Huisgen-Cycloaddition von Mesitronitriloxid mit Enolaten)

LDA-Lösung (2 M in THF) (1 Äquivalent) wird in 4 mL trockenem THF auf -78 °C gekühlt. Unter Rühren in Stickstoffatmosphäre wird die angegebene Menge Keton (ggf. gelöst in trockenem THF) zugetropft und die Mischung 2 h bei -78 °C gerührt. Die angegebene Menge Mesitronitriloxid wird in 2 mL trockenem THF gelöst, zugetropft und die Mischung weitere 2 h gerührt, wobei langsam auf Raumtemperatur erwärmt wird. Anschließend wird  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zugesetzt und mit 3 × 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wie angegeben gereinigt.

**Synthesevorschrift 5:** (Dehydratisierung von 5-Hydroxyisoxazolin zu Isoxazolen)

Die jeweils angegebene Menge 5-Hydroxyisoxazolin wird in Methanol (5 mL/mmol) gelöst. Unter Rühren wird eine Lösung von  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5 Äquivalente) in 2 mL Wasser zugegeben und die Mischung 2 h zum Rückfluss erhitzt. Methanol wird im Vakuum entfernt, die verbleibende wässrige Phase mit 20 mL Wasser versetzt und mit 3 × 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

**Synthesevorschrift 6:** (N-Sulfonylierung von Pyrazolen)

Die jeweils angegebene Menge 3-(Aryl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol wird in Dichlormethan (10 mL/mmol) gelöst. Unter Rühren werden Pyridin (1.5 Äquivalente) und das jeweils entsprechende Sulfonylchlorid (1.4 Äquivalente) zugegeben und bei Raumtemperatur 15 h gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 20 mL Wasser versetzt und mit 3 × 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung des jeweils angegebenen Fließmittels gereinigt.

**Synthesevorschrift 7:** (Synthese von MLSA1-Analoga aus sekundären Aminen und *N*-Phthaloylglycylchlorid)

Die angegebene Menge des entsprechenden Amins wird in Dichlormethan (1 mL/mmol) gelöst und mit Triethylamin (0.2 mL/mmol) versetzt. Bei Raumtemperatur wird langsam die angegebene Menge Phthaloylglycylchlorid zugegeben und 15 h gerührt. Es werden 20 mL Dichlormethan zugesetzt und nacheinander mit 2 M Salzsäure (3 × 20 mL) sowie 2 M Natronlauge (3 × 20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

**Aufarbeitung a)** Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung des jeweils angegebenen Fließmittels gereinigt.

**Aufarbeitung b)** Umkristallisation des Rückstandes aus Isohexan liefert das saubere Produkt.

**Synthesevorschrift 8:** (*N*-Alkylierung von Imiden mit **131**)

Die angegebene Menge (*RS*)-2-Brom-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (**131**) wird unter Zugabe von 3 g getrocknetem Molekularsieb 4 Å und 1.0 Äquivalenten Natriumiodid mit der angegebenen Menge des entsprechenden Imid in einen trockenen Kolben vorgelegt, die Apparatur sekuriert und in trockenem Tetrahydrofuran (4 mL/mmol **131**) dispergiert. Unter Rühren werden langsam 1.0 Äquivalente LiHMDS (1 M Lösung in Toluol) zugefügt und die Lösung bei 70 °C 15 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Molekularsieb abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Die organische Phasen werden mit Wasser und Brine gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung des jeweils angegebenen Fließmittels gereinigt.

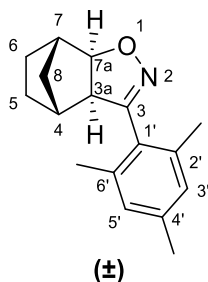
**Synthesevorschrift 9:** (Acylierung von **109**)

Die angegebene Menge der entsprechenden Carbonsäure wird in Thionylchlorid gelöst und bei 75 °C eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Thionylchlorid im Stickstoffstrom durch mit Natronlauge gefüllte Waschflaschen ausgetrieben und der verbleibende Rückstand im Vakuum getrocknet. Ohne weitere Aufarbeitung wird das resultierende Säurechlorid in 1 mL Dichlormethan gelöst und im Eisbad gekühlt. Während 30 min wird langsam eine Lösung von **109** in 1 mL Dichlormethan zugetropft. Die Mischung wird weitere 0.5 – 15 h gerührt wobei langsam auf Raumtemperatur erwärmt wird, anschließend auf Isolute® aufgezogen und durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt.

## 6.3 Beschreibung der Substanzen

### 6.3.1 SN-2 und SN-2 Analoga

(3a*RS*,4*RS*,7*SR*,7a*RS*)-3-Mesityl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[*d*]isoxazol  
(**SN-2**<sup>[22]</sup>)



C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO

M<sub>r</sub> = 255.36

Die Darstellung von **SN-2** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 520 mg (3.19 mmol) Mesitaldehydoxim (**1**) und 458 mg (4.86 mmol) Norbornen. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 710 mg (87 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 98 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 6.89 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 4.64 (dt, *J*<sub>1</sub> = 8.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.3 Hz, 1H, 7a-H), 3.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 3a-H), 2.67 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, 7-H), 2.29 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 2.28 – 2.24 (m, 1H, 4-H), 1.81 (br. d, *J* = 10.4 Hz, 1H, 8-H), 1.63 – 1.50 (m, 1H, 6-H), 1.53 – 1.43 (m, 1H, 5-H), 1.28 (br. d, *J* = 10.4 Hz, 1H, 8-H), 1.18 – 1.10 (m, 2H, 5-H, 6-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 157.8 (C-3), 138.4 (C-4'), 136.7 (C-2', C-6'), 128.7 (C-3', C-5'), 126.4 (C-1'), 86.8 (C-7a), 61.3 (C-3a), 42.7 (C-7), 38.8 (C-4), 32.8 (C-8), 27.6 (C-5), 22.8 (C-6), 21.0 (4'-CH<sub>3</sub>), 20.2 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

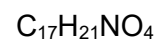
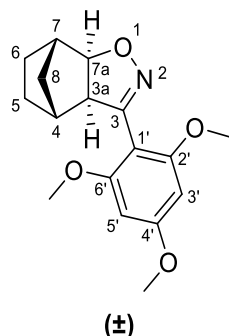
**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2963, 2928, 2880, 2870, 1610, 1458, 1438, 1377, 1326, 1314, 1213, 1034, 917, 899, 869, 849, 819

**MS (EI)** *m/z* (%) = 255 (100) [M]<sup>+</sup>, 252 (95), 250 (60), 218 (60), 181 (73), 169 (85)

**HRMS (EI)** 255.1594 (berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO: 255.1623)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**(3a*RS*,4*RS*,7*SR*,7a*RS*)-3-(2,4,6-Trimethoxyphenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol (4)**



$$M_r = 303.36$$

Die Darstellung von **4** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 0.20 g (0.95 mmol) 2,4,6-Trimethoxybenzaldehydoxim und 0.13 g (1.4 mmol) Norbornen. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 99:1) und Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 94 mg (33 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 192 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 6.13 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 4.56 (dt,  $J_1 = 8.4$  Hz,  $J_2 = 1.2$  Hz, 1H, 7a-H), 3.83 (s, 3H, 4'-O-CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 6H, 2'-O-CH<sub>3</sub>, 6'-O-CH<sub>3</sub>), 3.44 (dt,  $J_1 = 8.4$  Hz,  $J_2 = 0.9$  Hz, 1H, 3a-H), 2.58 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, 7-H), 2.14 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, 4-H), 1.81 (br. d,  $J = 10.5$  Hz, 1H, 8-H), 1.53 – 1.40 (m, 2H, 5-H, 6-H), 1.18 – 1.07 (m, 3H, 5-H, 6-H, 8-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 162.2 (C-4'), 159.6 (C-2', C-6'), 153.5 (C-3), 100.5 (C-1'), 90.7 (C-3', C-5'), 86.6 (C-7a), 60.3 (C-3a), 55.9 (2'-O-CH<sub>3</sub>, 6'-O-CH<sub>3</sub>), 55.4 (4'-O-CH<sub>3</sub>), 43.0 (C-7), 38.6 (C-4), 32.5 (C-8), 27.2 (C-5), 23.1 (C-6)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3108, 3083, 2998, 2967, 2950, 2925, 2869, 2842, 1615, 1596, 1585, 1503, 1468, 1454, 1420, 1332, 1234, 1208, 1162, 1123, 1072, 1030, 856, 825

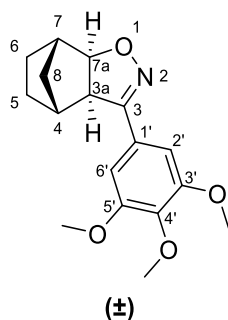
**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 303 (100) [M]<sup>+</sup>, 209 (80)

**HRMS (EI)** 303.1480 (berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>: 303.1471)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)



**(3aRS,4RS,7SR,7aRS)-3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol (5)**



$C_{17}H_{21}NO_4$

$M_r = 303.36$

Die Darstellung von **5** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 274 mg (1.30 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehydoxim und 125 mg (1.32 mmol) Norbornen. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:1).

Ausbeute: 94 mg (24 %)

blassgelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 145 °C

**$^1H$ -NMR**  
(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 6.93 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 4.63 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, 7a-H), 3.88 (s, 6H, 3'-O-CH<sub>3</sub>, 5'-O-CH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, 4'-O-CH<sub>3</sub>), 3.45 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, 3a-H), 2.65 – 2.58 (m, 1H, 7-H), 2.55 – 2.49 (m, 1H, 4-H), 1.66 – 1.53 (m, 2H, 5-H, 6-H), 1.52 (br. d,  $J = 10.7$  Hz, 1H, 8-H), 1.41 – 1.29 (m, 1H, 5-H), 1.25 – 1.11 (m, 2H, 6-H, 8-H)

**$^{13}C$ -NMR**  
(126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 156.7 (C-3), 153.3 (C-3', C-5'), 139.7 (C-4'), 124.9 (C-1'), 104.3 (C-2', C-6'), 88.1 (C-7a), 60.9 (4'-O-CH<sub>3</sub>), 57.1 (C-3a), 56.4 (3'-O-CH<sub>3</sub>, 5'-O-CH<sub>3</sub>) 42.9 (C-7), 39.5 (C-4), 32.4 (C-8), 27.4 (C-5), 22.7 (C-6)

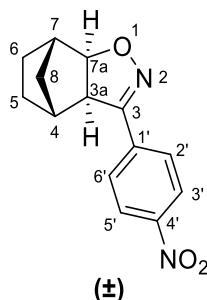
**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3010, 2981, 2952, 2928, 2876, 1597, 1571, 1508, 1455, 1416, 1371, 1238, 1130, 1001, 901, 841, 732

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 303 (100) [M]<sup>+</sup>, 288 (40)

**HRMS (EI)** 303.1452 (berechnet für  $C_{17}H_{21}NO_4$ : 303.1471)

**HPLC-Reinheit** 98 % ( $\lambda = 210$  nm), > 99 % ( $\lambda = 254$  nm)

**(3a*RS*,4*RS*,7*SR*,7a*RS*)-3-(4-Nitrophenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol (6)**

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>M<sub>r</sub> = 258.28

Die Darstellung von **6** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 244 mg (1.47 mmol) 4-Nitrobenzaldehydoxim und 169 mg (1.80 mmol) Norbornen. Aufreinigung mittels Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 144 mg (38 %)

beigefarbene Kristalle

**Schmelzpunkt:** 162 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) = 8.28 – 8.23 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.90 – 7.85 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 4.74 (dt, *J*<sub>1</sub> = 8.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.3 Hz, 1H, 7a-H), 3.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 3a-H), 2.70 – 2.65 (m, 1H, 7-H), 2.53 – 2.48 (m, 1H, 4-H), 1.69 – 1.59 (m, 2H, 5-H, 6-H), 1.50 (br. d, *J* = 10.7 Hz, 1H, 8-H), 1.43 – 1.36 (m, 1H, 5-H), 1.25 (br. d, *J* = 10.7 Hz, 1H, 8-H), 1.23 – 1.17 (m, 1H, 6-H)

**<sup>13</sup>C-NMR**  
**(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) = 155.6 (C-3), 148.2 (C-4'), 135.6 (C-1'), 127.4 (C-2', C-6'), 124.0 (C-3', C-5'), 89.1 (C-7a), 56.3 (C-3a), 42.9 (C-7), 39.2 (C-4), 32.4 (C-8), 27.4 (C-5), 22.6 (C-6)

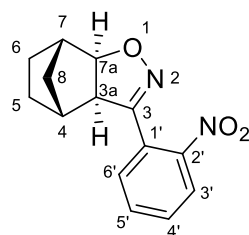
**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3112, 3079, 3050, 2983, 2943, 2926, 2870, 1597, 1569, 1507, 1342, 1315, 922, 911, 891, 885, 866, 850, 692

**MS (EI)** *m/z* (%) = 258 (75) [M]<sup>+</sup>, 219 (48), 191 (40), 181 (78), 169 (86), 131 (100)

**HRMS (EI)** 258.1007 (berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 258.1005)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**(3a*RS*,4*RS*,7*SR*,7a*RS*)-3-(2-Nitrophenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[*d*]isoxazol (7)**



**(±)**

$C_{14}H_{14}N_2O_3$

$M_r = 258.28$

Die Darstellung von **7** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 259 mg (1.56 mmol) 2-Nitrobenzaldehydoxim und 212 mg (2.25 mmol) Norbornen. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 192 mg (48 %)

gelbes Öl

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**       $\delta$  (ppm) = 8.04 (dd,  $J_1 = 7.7$  Hz,  $J_2 = 1.3$  Hz, 1H, 3'-H), 7.67 (ddd,  $J_1 = 7.7$  Hz,  $J_2 = 7.7$  Hz,  $J_3 = 1.3$  Hz, 1H, 5'-H), 7.59 (ddd,  $J_1 = 7.7$  Hz,  $J_2 = 7.7$  Hz,  $J_3 = 1.5$  Hz, 1H, 4'-H), 7.48 (dd,  $J_1 = 7.7$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz, 1H, 6'-H), 4.73 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, 7a-H), 3.50 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, 3a-H), 2.64 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, 7-H), 2.15 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, 4-H), 1.64 (br. d,  $J = 10.6$  Hz, 1H, 8-H), 1.58 – 1.47 (m, 2H, 5-H, 6-H), 1.25 (br. d,  $J = 10.6$  Hz, 1H, 8-H), 1.25 – 1.12 (m, 2H, 5-H, 6-H)

**<sup>13</sup>C-NMR**  
**(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**       $\delta$  (ppm) = 155.7 (C-3), 148.1 (C-2'), 133.2 (C-5'), 131.3 (C-6'), 130.3 (C-4'), 125.5 (C-1'), 124.8 (C-3'), 88.2 (C-7a), 58.7 (C-3a), 42.8 (C-7), 38.6 (C-4), 32.4 (C-8), 27.1 (C-5), 22.7 (C-6)

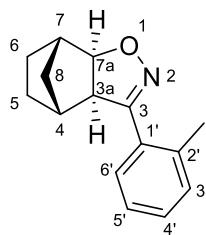
**IR (Film)**       $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2962, 2876, 1530, 1345, 922, 889, 850, 750, 741

**MS (EI)**       $m/z$  (%) = 258 (50) [M]<sup>+</sup>, 191 (100)

**HRMS (EI)**      258.1010 (berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 258.1005)

**HPLC-Reinheit**      > 99 % ( $\lambda = 210$  nm), > 99 % ( $\lambda = 254$  nm)

**(3a*RS*,4*RS*,7*SR*,7a*RS*)-3-(2-Methylphenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol (**9**)**



**(±)**

$C_{15}H_{17}NO$

$M_r = 227.31$

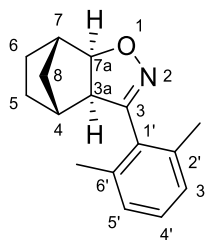
Die Darstellung von **9** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 250 mg (1.84 mmol) 2-Methylbenzaldehydoxim und 226 mg (2.40 mmol) Norbornen. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 252 mg (60 %)

hellgelbes Öl

<b><sup>1</sup>H-NMR</b> <b>(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)</b>	$\delta$ (ppm) = 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, 6'-H), 7.30 – 7.21 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 4.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 7a-H), 3.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 3a-H), 2.65 – 2.61 (m, 1H, 7-H), 2.51 (s, 3H, 2'-CH <sub>3</sub> ), 2.36 – 2.33 (m, 1H, 4-H), 1.59 – 1.52 (m, 3H, 5-H, 6-H, 8-H), 1.34 – 1.26 (m, 1H, 5-H), 1.22 – 1.14 (m, 2H, 6-H, 8-H)
<b><sup>13</sup>C-NMR</b> <b>(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)</b>	$\delta$ (ppm) = 157.9 (C-3), 138.1 (C-2'), 131.5 (C-3'), 129.0 (C-4'), 128.8 (C-6'), 128.6 (C-1'), 125.7 (C-5'), 86.5 (C-7a), 59.6 (C-3a), 43.2 (C-7), 39.0 (C-4), 32.4 (C-8), 27.3 (C-5), 22.8 (C-6), 22.8 (2'-CH <sub>3</sub> )
<b>IR (Film)</b>	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3061, 3022, 2963, 2875, 1777, 1585, 1490, 1454, 1336, 1317, 987, 950, 921, 913, 887, 869, 769, 757, 720, 664
<b>MS (EI)</b>	$m/z$ (%) = 227 (100) [M] <sup>+</sup> , 212 (33), 198 (50), 184 (30), 170 (37), 157 (36), 144 (36), 130 (40)
<b>HRMS (EI)</b>	227.1288 (berechnet für C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO: 227.1310)
<b>HPLC-Reinheit</b>	98 % ( $\lambda = 210$ nm), 99 % ( $\lambda = 254$ nm)

**(3aRS,4RS,7SR,7aRS)-3-(2,6-Dimethylphenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol (10)**



**(±)**

$C_{16}H_{19}NO$

$M_r = 241.33$

Die Darstellung von **10** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 279 mg (1.88 mmol) 2,6-Dimethylbenzaldehydoxim und 249 mg (2.64 mmol) Norbornen. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 9:1).

Ausbeute: 324 mg (71 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 96 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)      δ (ppm) = 7.17 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 4'-H), 7.07 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 4.65 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, 7a-H), 3.28 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 3a-H), 2.68 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, 7-H), 2.31 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 2.28 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, 4-H), 1.83 (br. d,  $J = 10.5$  Hz, 1H, 8-H), 1.64 – 1.54 (m, 1H, 6-H), 1.54 – 1.44 (m, 1H, 5-H), 1.30 (br. d,  $J = 10.5$  Hz, 1H, 8-H), 1.20 – 1.10 (m, 2H, 5-H, 6-H)

**<sup>13</sup>C-NMR**  
(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)      δ (ppm) = 157.8 (C-3), 136.9 (C-2', C-6'), 129.5 (C-1'), 128.7 (C-4'), 127.9 (C-3', C-5'), 86.9 (C-7a), 61.5 (C-3a), 42.7 (C-7), 38.9 (C-4), 32.8 (C-8), 27.6 (C-5), 22.8 (C-6), 20.3 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

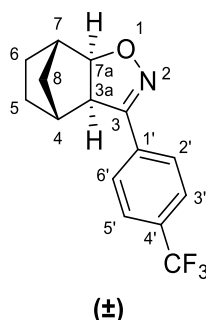
**IR (KBr)**       $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3065, 3023, 2960, 2929, 2872, 1467, 1456, 1326, 1314, 1301, 917, 901, 871, 855, 819, 779, 728

**MS (EI)**       $m/z$  (%) = 241 (100) [M]<sup>+</sup>, 212 (50), 198 (80), 171 (60), 145 (64), 144 (85)

**HRMS (EI)**      241.1487 (berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO: 241.1467)

**HPLC-Reinheit**      96 % ( $\lambda = 210$  nm), 98 % ( $\lambda = 254$  nm)

**(3a*RS*,4*RS*,7*SR*,7a*RS*)-3-(4-(Trifluormethyl)phenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol (11)**

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NOM<sub>r</sub> = 281.28

Die Darstellung von **11** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 0.20 g (1.1 mmol) 4-Trifluormethylbenzaldehydoxim und 0.15 g (1.6 mmol) Norbornen. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 85:15) und Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 135 mg (45 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 121 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) = 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 4.70 (dt, *J*<sub>1</sub> = 8.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.4 Hz, 1H, 7a-H), 3.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 3a-H), 2.67 – 2.63 (m, 1H, 7-H), 2.53 – 2.48 (m, 1H, 4-H), 1.66 – 1.58 (m, 2H, 5-H, 6-H), 1.51 (br. d, *J* = 10.7 Hz, 1H, 8-H), 1.41 – 1.35 (m, 1H, 5-H), 1.24 – 1.17 (m, 2H, 6-H, 8-H)

**<sup>13</sup>C-NMR**  
**(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) = 156.0 (C-3), 132.9 (C-1'), 131.3 (q, *J* = 32.6 Hz, C-4'), 127.0 (C-2', C-6'), 125.6 (q, *J* = 3.9 Hz, C-3', C-5'), 123.9 (q, *J* = 273.2 Hz, CF<sub>3</sub>), 88.5 (C-7a), 56.6 (C-3a), 43.0 (C-7), 39.2 (C-4), 32.3 (C-8), 27.4 (C-5), 22.7 (C-6)

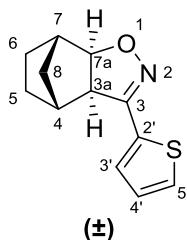
**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2972, 2938, 2878, 1326, 1169, 1122, 1109, 1071, 841

**MS (EI)** *m/z* (%) = 281 (100) [M]<sup>+</sup>, 214 (55)

**HRMS (EI)** 281.1022 (berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO: 281.1028)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**(3a*RS*,4*RS*,7*SR*,7a*RS*)-3-(Thiophen-2-yl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol (13)**

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NOSM<sub>r</sub> = 219.30

Die Darstellung von **13** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 251 mg (1.97 mmol) Thiophen-2-carbaldehydoxim und 230 mg (2.44 mmol) Norbornen. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 35 mg (8 %)

beigefarbener Feststoff

**Schmelzpunkt:** 74 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
δ (ppm) = 7.35 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5.1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.1 Hz, 1H, 5'-H), 7.26 (dd, *J*<sub>1</sub> = 3.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.1 Hz, 1H, 3'-H), 7.06 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5.1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 3.7 Hz, 1H, 4'-H), 4.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 7a-H), 3.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 3a-H), 2.66 – 2.59 (m, 2H, 4-H, 7-H), 1.60 – 1.57 (m, 2H, 5-H, 6-H), 1.56 – 1.53 (m, 1H, 8-H), 1.37 – 1.31 (m, 1H, 5-H), 1.21 (br. d, *J* = 10.6 Hz, 1H, 8-H), 1.19 – 1.12 (m, 1H, 6-H)

**<sup>13</sup>C-NMR**  
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
δ (ppm) = 152.9 (C-3), 132.3 (C-2'), 127.8 (C-5), 127.6 (C-3'), 127.2 (C-4'), 88.2 (C-7a), 58.1 (C-3a), 42.9 (C-7), 39.5 (C-4), 32.4 (C-8), 27.3 (C-5), 22.6 (C-6)

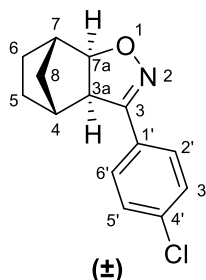
**IR (Film)**  
ν̃ [cm<sup>-1</sup>] = 3104, 3076, 2964, 2874, 1449, 1438, 1357, 1336, 1314, 1230, 966, 921, 908, 873, 841, 707

**MS (EI)**  
*m/z* (%) = 219 (100) [M]<sup>+</sup>

**HRMS (EI)**  
219.0719 (berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NOS: 219.0718)

**HPLC-Reinheit**  
98 % (λ = 210 nm), 97 % (λ = 254 nm)

**(3a*RS*,4*RS*,7*SR*,7a*RS*)-3-(4-Chlorphenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol (14)**

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClNOM<sub>r</sub> = 247.72

Diese Verbindung ist bereits beschrieben<sup>[181-182]</sup>. Es liegt jedoch nur eine Kristallstruktur ohne analytischen Daten vor.

Eine Lösung von 571 mg (3.67 mmol) 4-Chlorbenzaldehydoxim in 2 mL Methanol und 15 µL Trifluoressigsäure wird langsam unter Rühren in eine Suspension von 1.58 g (4.92 mmol) Diacetoxyiodbenzol (DIB) und 375 mg Norbornen (3.98 mmol) in 6 mL Methanol und 45 µL Trifluoressigsäure getropft. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 30 min gerührt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 155 mg (17 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 78 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)      δ (ppm) = 7.66 – 7.62 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.39 – 7.35 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 4.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 7a-H), 3.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 3a-H), 2.66 – 2.61 (m, 1H, 7-H), 2.50 – 2.47 (m, 1H, 4-H), 1.61 – 1.55 (m, 2H, 5-H, 6-H), 1.50 (br. d, *J* = 10.6 Hz, 1H, 8-H), 1.38 – 1.32 (m, 1H, 5-H), 1.22 – 1.15 (m, 2H, 6-H, 8-H)

**<sup>13</sup>C-NMR**  
(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)      δ (ppm) = 156.0 (C-3), 135.6 (C-4'), 128.9 (C-3', C-5'), 128.0 (C-2', C-6'), 127.9 (C-1'), 88.2 (C-7a), 56.9 (C-3a), 43.0 (C-7), 39.2 (C-4), 32.3 (C-8), 27.4 (C-5), 22.7 (C-6)

**IR (KBr)**       $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3075, 2964, 2948, 2871, 1591, 1492, 1402, 1348, 1089, 921, 910, 888, 860, 828, 818

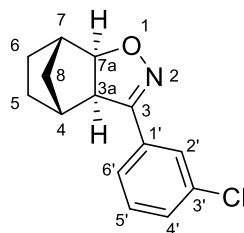
**MS (EI)**      *m/z* (%) = 247 (100) [M]<sup>+</sup>, 191 (40), 151 (28)

**HRMS (EI)**      247.0748 (berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>14</sub><sup>35</sup>ClNO 247.0764)

**HPLC-Reinheit**      > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)



**(3a*RS*,4*RS*,7*SR*,7a*RS*)-3-(3-Chlorphenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[*d*]isoxazol (15)**



**(±)**

$C_{14}H_{14}ClNO$

$M_r = 247.72$

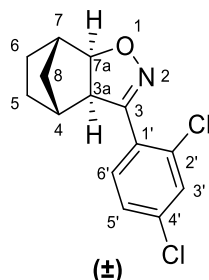
Die Darstellung von **15** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 256 mg (1.61 mmol) 3-Chlorbenzaldehydoxim und 173 mg (1.83 mmol) Norbornen. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 174 mg (44 %)

farbloses Öl

<b><math>^1H</math>-NMR</b> <b>(400 MHz, <math>CDCl_3</math>)</b>	$\delta$ (ppm) = 7.71 – 7.65 (m, 1H, 2'-H), 7.59 (ddd, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, $J_3 = 1.6$ Hz, 1H, 6'-H), 7.37 – 7.34 (m, 1H, 4'-H), 7.34 – 7.30 (m, 1H, 5'-H), 4.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 7a-H), 3.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 3a-H), 2.71 – 2.57 (m, 1H, 7-H), 2.55 – 2.46 (m, 1H, 4-H), 1.67 – 1.56 (m, 2H, 5-H, 6-H), 1.50 (br. d, $J = 10.7$ Hz, 1H, 8-H), 1.42 – 1.30 (m, 1H, 5-H), 1.26 – 1.12 (m, 2H, 6-H, 8-H)
<b><math>^{13}C</math>-NMR</b> <b>(101 MHz, <math>CDCl_3</math>)</b>	$\delta$ (ppm) = 156.0 (C-3), 134.7 (C-3'), 131.3 (C-1'), 130.0 (C-5'), 129.7 (C-4'), 126.7 (C-2'), 124.9 (C-6'), 88.3 (C-7a), 56.7 (C-3a), 43.0 (C-7), 39.2 (C-4), 32.3 (C-8), 27.4 (C-5), 22.7 (C-6)
<b>IR (Film)</b>	$\tilde{\nu}$ [ $cm^{-1}$ ] = 3071, 2963, 2875, 1588, 1555, 1474, 1454, 1426, 1355, 1341, 1317, 1244, 1095, 1080, 989, 950, 924, 913, 898, 786, 686
<b>MS (EI)</b>	$m/z$ (%) = 247 (100) [ $(^{35}Cl) M^+$ ] $^+$ , 180 (40)
<b>HRMS (EI)</b>	247.0764 (berechnet für $C_{14}H_{14}^{35}ClNO$ : 247.0764)
<b>HPLC-Reinheit</b>	97 % ( $\lambda = 210$ nm), 98 % ( $\lambda = 254$ nm)

**(3aRS,4RS,7SR,7aRS)-3-(2,4-Dichlorphenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol (16)**

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NOM<sub>r</sub> = 282.16

Die Darstellung von **16** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 251 mg (1.32 mmol) 2,4-Dichlorbenzaldehydoxim und 188 mg (2.00 mmol) Norbornen. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 183 mg (49 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 70 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)      δ (ppm) = 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 6'-H), 7.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 3'-H), 7.27 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.2 Hz, 1H, 5'-H), 4.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 7a-H), 3.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 3a-H), 2.61 (br. s, 1H, 7-H), 2.19 (br. s, 1H, 4-H), 1.58 – 1.49 (m, 3H, 5-H, 6-H, 8-H), 1.31 – 1.22 (m, 1H, 5-H), 1.22 – 1.19 (m, 1H, 8-H), 1.19 – 1.12 (m, 1H, 6-H)

**<sup>13</sup>C-NMR**  
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)      δ (ppm) = 156.2 (C-3), 135.9 (C-4'), 133.5 (C-2'), 131.7 (C-6'), 130.3 (C-3'), 127.5 (C-1'), 127.3 (C-5'), 88.0 (C-7a), 58.5 (C-3a), 43.0 (C-7), 38.6 (C-4), 32.2 (C-8), 27.1 (C-5), 22.8 (C-6)

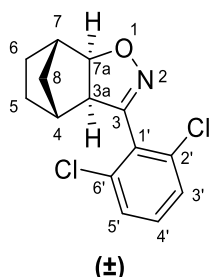
**IR (KBr)**       $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3424, 3091, 3072, 2962, 2945, 2869, 1586, 1577, 1471, 1380, 1334, 1103, 1079, 987, 919, 892, 861, 839, 796

**MS (EI)**      *m/z* (%) = 281 (100) [(<sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>) M]<sup>+</sup>, 214 (53)

**HRMS (EI)**      281.0370 (berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>13</sub><sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>NO: 281.0374)

**HPLC-Reinheit**      > 99 % (λ = 210 nm), 98 % (λ = 254 nm)

**(3a*RS*,4*RS*,7*SR*,7a*RS*)-3-(2,6-Dichlorophenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[*d*]isoxazol (17)**



$C_{14}H_{13}Cl_2NO$

$M_r = 282.16$

Die Darstellung von **17** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 0.20 g (1.1 mmol) 2,6-Dichlorbenzaldehydoxim und 0.15 g (1.6 mmol) Norbornen. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 203 mg (68 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 116 °C

**$^1H$ -NMR**  
(500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.39 – 7.35 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.29 – 7.25 (m, 1H, 4'-H), 4.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 7a-H), 3.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 3a-H), 2.68 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H, 7-H), 2.34 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H, 4-H), 1.96 (br. d,  $J = 10.6$  Hz, 1H, 8-H), 1.64 – 1.56 (m, 1H, 6-H), 1.54 – 1.46 (m, 1H, 5-H), 1.29 (br. d,  $J = 10.6$  Hz, 1H, 8-H), 1.22 – 1.12 (m, 2H, 5-H, 6-H)

**$^{13}C$ -NMR**  
(101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 154.6 (C-3), 135.2 (C-2', C-6'), 130.7 (C-4'), 129.1 (C-1'), 128.3 (C-3', C-5'), 88.1 (C-7a), 59.9 (C-3a), 42.5 (C-7), 39.0 (C-4), 33.0 (C-8), 27.4 (C-5), 22.9 (C-6)

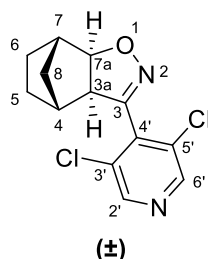
**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3078, 2966, 2952, 2879, 2868, 1579, 1557, 1427, 1325, 1192, 875, 785, 726

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 281 (100) [ $(^{35}Cl_2) M^+$ ], 216 (52), 214 (85), 185 (42)

**HRMS (EI)** 281.0376 (berechnet für  $C_{14}H_{13}^{35}Cl_2NO$ : 281.0374)

**HPLC-Reinheit** > 99 % ( $\lambda = 210$  nm), > 99 % ( $\lambda = 254$  nm)

**(3aRS,4RS,7SR,7aRS)-3-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol (18)**



$$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$$

$$M_r = 283.15$$

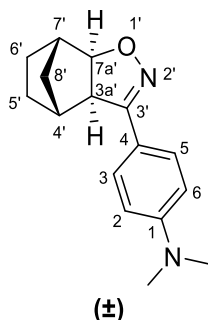
Die Darstellung von **18** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von 240 mg (1.26 mmol) 3,5-Dichlorisonicotinaldehydoxim und 159 mg (1.69 mmol) Norbornen. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 176 mg (49 %)

farbloses Öl

<b><sup>1</sup>H-NMR</b> <b>(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)</b>	$\delta$ (ppm) = 8.54 (s, 1H, 2'-H, 6'-H), 4.74 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H, 7a-H), 3.54 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H, 3a-H), 2.67 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H, 7-H), 2.25 (d, $J$ = 4.0 Hz, 1H, 4-H), 1.87 (br. d, $J$ = 10.7 Hz, 1H, 8-H), 1.63 – 1.54 (m, 1H, 6-H), 1.54 – 1.45 (m, 1H, 5-H), 1.29 (br. d, $J$ = 10.7 Hz, 1H, 8-H), 1.20 – 1.13 (m, 2H, 5-H, 6-H)
<b><sup>13</sup>C-NMR</b> <b>(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)</b>	$\delta$ (ppm) = 152.4 (C-3), 147.8 (C-2', C-6'), 136.9 (C-4'), 132.0 (C-3', C-5'), 88.5 (C-7a), 59.2 (C-3a), 42.6 (C-7), 39.0 (C-4), 32.9 (C-8), 27.2 (C-5), 22.8 (C-6)
<b>IR (Film)</b>	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3048, 2962, 2876, 1600, 1522, 1453, 1399, 1390, 1326, 1315, 1305, 1222, 1215, 1201, 1107, 921, 907, 887, 824, 814, 737, 701
<b>MS (EI)</b>	$m/z$ (%) = 286 (15) [( <sup>37</sup> Cl) <sub>2</sub> M] <sup>+</sup> , 284 (47) [( <sup>35</sup> Cl, <sup>37</sup> Cl) M] <sup>+</sup> , 282 (72) [( <sup>35</sup> Cl) <sub>2</sub> M] <sup>+</sup> , 252 (40), 217 (72), 215 (100)
<b>HRMS (EI)</b>	282.0323 (berechnet für C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O: 282.0327)
<b>HPLC-Reinheit</b>	99 % ( $\lambda$ = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**((3a*RS*,4*RS*,7*SR*,7a*RS*)-3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-4,7-methanobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-  
N,N-dimethylanilin (19)**

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OM<sub>r</sub> = 256.35

281 mg (1.71 mmol) 4-(Dimethylamino)benzaldehydoxim und 238 mg (2.52 mmol) Norbornen werden in 5 mL DMF gelöst. Bei 0 °C werden 382 mg (2.15 mmol) NBS und anschließend 2 mL Triethylamin zugegeben und 1 h gerührt. Der Ansatz wird mit 50 mL Wasser versetzt und mit 3 × 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 52 mg (12 %)

goldgelbe Kristalle

**Schmelzpunkt:** 149 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 3-H, 5-H), 6.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2-H, 6-H), 4.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 7a'-H), 3.46 (d, *J* = 8.4, 1H, 3a'-H), 3.00 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.61 – 2.57 (m, 1H, 4'-H), 2.54 – 2.50 (m, 1H, 7'-H), 1.60 – 1.51 (m, 3H, 5'-H, 6'-H, 8'-H), 1.37 – 1.31 (m, 1H, 5'-H), 1.20 – 1.12 (m, 2H, 6'-H, 8'-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 156.7 (C-3'), 151.2 (C-1), 128.1 (C-3, C-5), 116.9 (C-4), 111.8 (C-2, C-6), 87.1 (C-7a'), 57.6 (C-3a'), 43.0 (C-4'), 40.2 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 39.4 (C-7'), 32.3 (C-8'), 27.4 (C-5'), 22.7 (C-6')

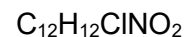
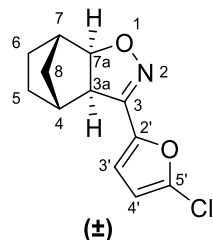
**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3433, 2959, 2873, 2804, 1613, 1529, 1369, 1198, 982, 888, 878, 865, 815

**MS (EI)** *m/z* (%) = 256 (100) [M]<sup>+</sup>, 252 (31), 250 (24), 145 (20)

**HRMS (EI)** 256.1575 (berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O: 256.1576)

**HPLC-Reinheit** 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**(3a*RS*,4*RS*,7*SR*,7a*RS*)-3-(5-Chlorofuran-2-yl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol (21)**



$$M_r = 237.68$$

0.16 g (1.4 mmol) Furan-2-carbaldehydoxim werden in 4 mL DMF gelöst. Unter Rühren werden 0.37 g (2.8 mmol) *N*-Chlorsuccinimid zugegeben und bei Raumtemperatur 18 h gerührt. Die Mischung wird mit 30 ml Wasser versetzt und mit 3 × 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff wird erneut in 8 mL Dichlormethan gelöst und mit 0.27 g (2.9 mmol) Norbornen versetzt. 0.5 mL Triethylamin werden mit 5 mL Dichlormethan verdünnt und langsam zugetropft. Der Ansatz wird 14 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser versetzt und mit 3 × 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 210 mg (63 %)

beigefarbenes Pulver

**Schmelzpunkt:** 124 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 6.69 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, 3'-H), 6.26 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, 4'-H),  
**(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 4.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 7a-H), 3.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 3a-H), 2.65 – 2.58 (m, 1H, 7-H), 2.58 – 2.50 (m, 1H, 4-H), 1.61 – 1.54 (m, 2H, 5-H, 6-H), 1.53 – 1.46 (m, 1H, 8-H), 1.36 – 1.28 (m, 1H, 5-H), 1.21 (br. d, *J* = 10.5 Hz, 1H, 8-H), 1.18 – 1.10 (m, 1H, 6-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 148.9 (C-3), 144.8 (C-2'), 138.5 (C-5'), 113.0 (C-3'), 108.4  
**(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (C-4'), 87.9 (C-7a), 57.1 (C-3a), 42.8 (C-7), 39.4 (C-4), 32.3 (C-8), 27.3 (C-5), 22.7 (C-6)

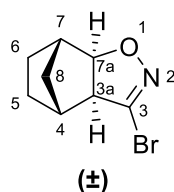
**IR (Film)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3127, 2965, 2876, 1495, 1456, 1326, 1317, 1205, 1152, 1016, 941, 920, 907, 866, 854, 786

**MS (EI)** *m/z* (%) = 237 (100) [(<sup>35</sup>Cl) M]<sup>+</sup>

**HRMS (EI)** 237.0558 (berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>12</sub><sup>35</sup>ClNO<sub>2</sub>: 237.0557)

**HPLC-Reinheit** 99 % (λ = 210 nm), 99 % (λ = 254 nm)

**(3a*RS*,4*SR*,7*RS*,7a*SR*)-3-Brom-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[*d*]isoxazol**  
**(22)**



$C_8H_{10}BrNO$

$M_r = 216.08$

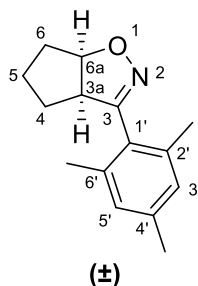
Verbindung **22** wurde bereits beschrieben<sup>[98, 183]</sup>. Es liegen jedoch keine analytischen Daten vor.

114 mg (0.563 mmol) Dibromformaldoxim und 90.0 mg (0.956 mmol) Norbornen werden in 4 mL Ethylacetat gelöst. Nach Zugabe von 501 mg (3.63 mmol) Kaliumcarbonat wird bei Raumtemperatur 20 h gerührt. Anschließend werden 30 mL Wasser zugesetzt und mit 3 × 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 85:15) gereinigt.

Ausbeute: 8 mg (7 %)

farbloses Öl

<b><math>^1H</math>-NMR</b> <b>(500 MHz, <math>CDCl_3</math>)</b>	$\delta$ (ppm) = 4.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 7a-H), 3.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 3a-H), 2.61 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, 7-H), 2.51 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, 4-H), 1.64 – 1.58 (m, 1H, 6-H), 1.58 – 1.55 (m, 1H, 5-H), 1.55 – 1.50 (m, 1H, 8-H), 1.27 – 1.24 (m, 1H, 8-H), 1.25 – 1.22 (m, 1H, 5-H), 1.16 – 1.06 (m, 1H, 6-H)
<b><math>^{13}C</math>-NMR</b> <b>(101 MHz, <math>CDCl_3</math>)</b>	$\delta$ (ppm) = 139.6 (C-3), 87.9 (C-7a), 62.1 (C-3a), 43.0 (C-7), 38.6 (C-4), 32.2 (C-8), 26.7 (C-5), 22.7 (C-6)
<b>IR (Film)</b>	$\tilde{\nu}$ [ $cm^{-1}$ ] = 2925, 2853, 1738, 1612, 1462, 1161, 843, 815, 798, 788
<b>MS (EI)</b>	$m/z$ (%) = 215 (25) [ $(^{79}Br)M^+$ ], 130 (20)
<b>HRMS (EI)</b>	214.9960 (berechnet für $C_8H_{10}^{79}BrNO$ [ $M^+$ ]: 214.9946)

**(3a*RS*,6a*RS*)-3-Mesityl-3a,5,6,6a-tetrahydro-4*H*-cyclopenta[*d*]isoxazol (23)**C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NOM<sub>r</sub> = 229.32

Die Darstellung von **23** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von 307 mg (1.88 mmol) Mesitaldehydoxim (**1**) und 325 mg (4.77 mmol) Cyclopenten. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 263 mg (61 %)

hellgelbes Öl

**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 6.90 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 5.21 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4.4 Hz, 1H, 6a-H), 3.97 – 3.90 (m, 1H, 3a-H), 2.29 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 2.26 – 2.22 (m, 1H, 6-H), 1.81 – 1.72 (m, 3H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.72 – 1.64 (m, 1H, 5-H), 1.64 – 1.56 (m, 1H, 4-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 158.5 (C-3), 138.5 (C-4'), 136.9 (C-2', C-6'), 128.7 (C-3', C-5'), 126.2 (C-1'), 86.3 (C-6a), 56.3 (C-3a), 36.0 (C-6), 30.3 (C-4), 23.6 (C-5), 21.1 (4'-CH<sub>3</sub>), 20.1 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

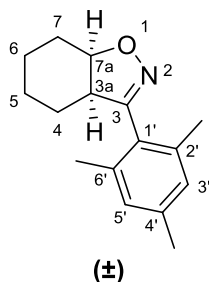
**IR (Film)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2956, 2868, 2733, 1738, 1612, 1571, 1451, 1434, 1332, 1315, 1197, 1083, 1042, 955, 912, 896, 874, 864, 852, 832, 736

**MS (EI)** *m/z* (%) = 229 (63) [M]<sup>+</sup>, 172 (100)

**HRMS (EI)** 229.1457 (berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO: 229.1467)

**HPLC-Reinheit** 98 % (λ = 210 nm), 95 % (λ = 254 nm)



**(3a*RS*,7a*RS*)-3-Mesityl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzo[*d*]isoxazol (24)**C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NOM<sub>r</sub> = 243.35

Die Darstellung von **24** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von 392 mg (2.40 mmol) Mesitaldehydoxim (**1**) und 688 mg (8.38 mmol) Cyclohexen. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 74 mg (13%)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 80 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 6.90 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 4.60 (dt, *J*<sub>1</sub> = 7.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4.9 Hz, 1H, 7a-H), 3.28 – 3.22 (m, 1H, 3a-H), 2.30 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.09 – 2.02 (m, 1H, 7-H), 1.88 – 1.80 (m, 1H, 7-H), 1.66 – 1.57 (m, 2H, 4-H, 6-H), 1.54 – 1.40 (m, 3H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.28 – 1.19 (m, 1H, 5-H)

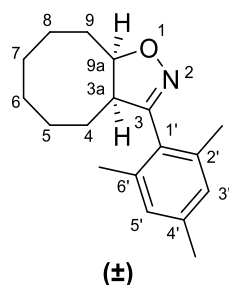
**<sup>13</sup>C-NMR**  
(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 163.7 (C-3), 138.5 (C-4'), 136.8 (C-2', C-6'), 128.8 (C-3', C-5'), 126.2 (C-1'), 79.1 (C-7a), 48.9 (C-3a), 25.9 (C-7), 24.3 (C-4), 22.4 (C-5), 21.1 (4'-CH<sub>3</sub>), 20.8 (C-6), 20.4 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2934, 2860, 1612, 1448, 1376, 1325, 938, 851

**MS (EI)** *m/z* (%) = 243 (100) [M]<sup>+</sup>, 242 (70), 172 (60)

**HRMS (EI)** 243.1624 (berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO: 243.1623)

**HPLC-Reinheit** 97 % (λ = 210 nm), 98 % (λ = 254 nm)

**(3aRS,9aRS)-3-Mesityl-3a,4,5,6,7,8,9,9a-octahydrocycloocta[d]isoxazol (25)**C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NOM<sub>r</sub> = 271.40

Die Darstellung von **25** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von 202 mg (1.24 mmol) Mesitaldehydoxim (**1**) und 1.0 mL (7.7 mmol) Cycloocten. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 9:1).

Ausbeute: 223 mg (66 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 92 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 6.89 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 4.71 – 4.58 (m, 1H, 9a-H), 3.31 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 10.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10.0 Hz, *J*<sub>3</sub> = 1.3 Hz, 1H, 3a-H), 2.29 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 2.05 – 1.99 (m, 2H, 9-H), 1.78 – 1.71 (m, 1H, 4-H), 1.71 – 1.66 (m, 1H, 8-H), 1.64 – 1.59 (m, 1H, 5-H), 1.56 – 1.47 (m, 2H, 6-H, 7-H), 1.47 – 1.42 (m, 2H, 6-H, 8-H), 1.42 – 1.38 (m, 1H, 4-H), 1.38 – 1.34 (m, 1H, 7-H), 1.18 – 1.08 (m, 1H, 5-H)

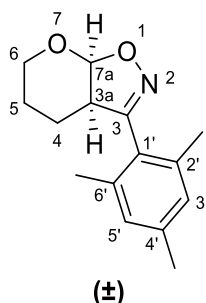
**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 161.3 (C-3), 138.6 (C-4'), 137.2 (C-2', C-6'), 128.6 (C-3', C-5'), 126.2 (C-1'), 84.3 (C-9a), 54.3 (C-3a), 29.9 (C-5), 27.2 (C-9), 26.5 (C-8), 25.4 (C-7), 25.2 (C-6), 23.1 (C-4), 21.1 (4'-CH<sub>3</sub>), 20.1 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2934, 2909, 2850, 1609, 1570, 1463, 1444, 1381, 1324, 1309, 1208, 1014, 903, 892, 855, 823, 736

**MS (EI)** *m/z* (%) = 271 (66) [M]<sup>+</sup>, 172 (100)

**HRMS (EI)** 271.1940 (berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO: 271.1936)

**HPLC-Reinheit** 99 % (λ = 210 nm), 99 % (λ = 254 nm)

**(3a*RS*,7a*SR*)-3-Mesityl-3a,5,6,7a-tetrahydro-4*H*-pyrano[3,2-*d*]isoxazol (26)** $C_{15}H_{19}NO_2$  $M_r = 245.32$ 

Die Darstellung von **26** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3b unter Verwendung von 406 mg (2.52 mmol) Mesitonitriloxid und 375 mg (4.46 mmol) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 3:1).

Ausbeute: 294 mg (48 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 92 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
δ (ppm) = 6.91 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 5.72 (d,  $J_1 = 5.9$  Hz, 1H, 7a-H), 3.91 (dtd,  $J_1 = 11.6$  Hz,  $J_2 = 4.4$  Hz,  $J_3 = 1.4$  Hz, 1H, 6-H), 3.59 (ddd,  $J_1 = 6.7$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz,  $J_3 = 2.7$  Hz, 1H, 3a-H), 3.52 (ddd,  $J_1 = 11.7$  Hz,  $J_2 = 9.2$  Hz,  $J_3 = 4.1$  Hz, 1H, 6-H), 2.30 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.88 (dddd,  $J_1 = 14.3$  Hz,  $J_2 = 11.3$  Hz,  $J_3 = 6.6$  Hz,  $J_4 = 6.5$  Hz, 1H, 4-H), 1.71 – 1.62 (m, 1H, 4-H), 1.51 – 1.40 (m, 2H, 5-H)

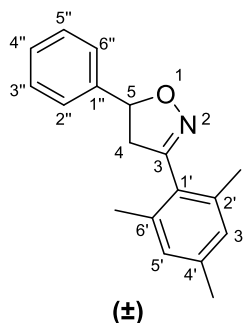
**<sup>13</sup>C-NMR**  
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
δ (ppm) = 161.6 (C-3), 139.1 (C-4'), 137.3 (C-2', C-6'), 129.2 (C-3', C-5'), 124.7 (C-1'), 99.9 (C-7a), 62.1 (C-6), 48.4 (C-3a), 21.7 (C-5), 21.2 (4'-CH<sub>3</sub>), 20.7 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 19.4 (C-4)

**IR (KBr)**  
 $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3434, 2985, 2950, 2935, 2889, 2874, 2863, 1611, 1447, 1435, 1382, 1324, 1258, 1217, 1117, 1106, 1057, 1000, 964, 905, 855, 819, 802, 734

**MS (EI)**  
 $m/z$  (%) = 245 (64) [M]<sup>+</sup>, 172 (45), 161 (100)

**HRMS (EI)**  
245.1419 (berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: 245.1416)

**HPLC-Reinheit**  
99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**(*RS*)-3-Mesityl-5-phenyl-4,5-dihydroisoxazol (27)**C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NOM<sub>r</sub> = 265.36

Die Synthese dieser Verbindung ist bereits beschrieben<sup>[180, 184]</sup>. Analytische Daten liegen jedoch nicht vor.

Die Darstellung von **27** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von 288 mg (1.77 mmol) Mesitaldehydoxim (**1**) und 214 mg (2.06 mmol) Styren. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 98:2).

Ausbeute: 278 mg (59 %)

farbloses Öl

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.46 – 7.43 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.43 – 7.38 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.36 – 7.30 (m, 1H, 4''-H), 6.89 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 5.77 (dd, *J*<sub>1</sub> = 10.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8.1 Hz, 1H, 5-H), 3.60 (dd, *J*<sub>1</sub> = 17.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10.9 Hz, 1H, 4-H), 3.13 (dd, *J*<sub>1</sub> = 17.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8.1 Hz, 1H, 4-H), 2.29 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

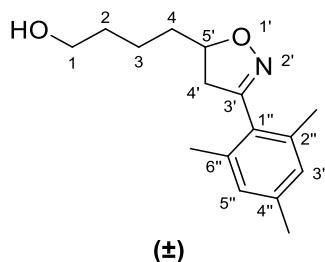
**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 156.9 (C-3), 141.1 (C-1''), 138.8 (C-4'), 136.6 (C-2', C-6'), 128.7 (C-3'', C-5''), 128.5 (C-3', C-5'), 128.1 (C-4''), 126.0 (C-1'), 125.7 (C-2'', C-6''), 81.8 (C-5), 47.3 (C-4), 21.1 (4'-CH<sub>3</sub>), 19.7 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

**IR (Film)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3062, 3030, 2951, 2920, 2860, 1611, 1493, 1450, 1325, 876, 849, 758, 731, 699

**MS (EI)** *m/z* (%) = 265 (100) [M]<sup>+</sup>, 161 (85)

**HRMS (EI)** 265.1470 (berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO: 265.1467)

**HPLC-Reinheit** 98 % (λ = 210 nm), 97 % (λ = 254 nm)

**(*RS*)-4-(3-Mesityl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)butan-1-ol (**28**)** $C_{16}H_{23}NO_2$  $M_r = 261.37$ 

Die Darstellung von **28** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3a unter Verwendung von 161 mg (0.999 mmol) Mesitonitriloxid und 450 mg (4.49 mmol) 5-Hexen-1-ol. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 95:5).

Ausbeute: 223 mg (85 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 71 °C

**$^1H$ -NMR**  
(500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 6.89 (s, 2H, 3''-H, 5''-H), 4.78 – 4.67 (m, 1H, 5'-H), 3.68 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H, 1-H), 3.22 (dd,  $J_1$  = 17.2 Hz,  $J_2$  = 10.2 Hz, 1H, 4'-H), 2.79 (dd,  $J_1$  = 17.2 Hz,  $J_2$  = 8.2 Hz, 1H, 4'), 2.28 (s, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 6H, 2''-CH<sub>3</sub>, 6''-CH<sub>3</sub>), 1.93 – 1.81 (m, 1H, 4-H), 1.71 – 1.59 (m, 4H, 2-H, 3-H, 4-H), 1.55 – 1.48 (m, 1H, 3-H)

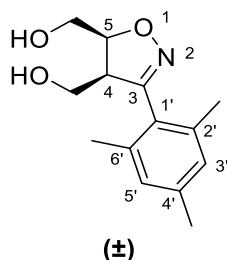
**$^{13}C$ -NMR**  
(101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 157.3 (C-3'), 138.7 (C-4''), 136.5 (C-2'', C-6''), 128.4 (C-3'', C-5''), 126.6 (C-1''), 80.5 (C-5'), 62.7 (C-1), 44.1 (C-4'), 35.2 (C-4), 32.5 (C-2), 22.1 (C-3), 21.1 (4''-CH<sub>3</sub>), 19.72 (2''-CH<sub>3</sub>, 6''-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3420, 3000, 2946, 2935, 2860, 1606, 1471, 1454, 1439, 1426, 1333, 1186, 1052, 1036, 913, 867, 853, 819

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 261 (11) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 188 (90), 159 (100), 158 (74)

**HRMS (EI)** 261.1724 (berechnet für  $C_{16}H_{23}NO_2$ : 261.1729)

**HPLC-Reinheit** 98 % ( $\lambda$  = 210 nm), 98 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**((4*RS*,5*RS*)-3-Mesityl-4,5-dihydroisoxazol-4,5-diyl)dimethanol (**29**)**C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>M<sub>r</sub> = 249.31

Diese Verbindung ist von Lee *et al.*<sup>[100]</sup> bereits beschrieben. Die publizierten analytischen Daten sind aber widersprüchlich zu den von mir gemessenen. Die Syntheseroute verlief grundsätzlich unterschiedlich. Lee *et al.* erhalten eine Mischung aus *cis*- und *trans*-Isomer. Die publizierten Daten des *trans*-Isomers entsprechen den von mir hier gemessenen. Das Vorliegen der *cis*-Konfiguration konnte hier durch eine Kristallstruktur belegt werden.

Die Darstellung von **29** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von 0.20 g (1.2 mmol) Mesitaldehydoxim (**1**) und 0.16 g (1.8 mmol) *cis*-2-Buten-1,4-diol. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Gradient Isohexan/Ethylacetat 4:1 → Dichlormethan/Methanol 95:5).

Ausbeute: 55 mg (18 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 103 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 6.89 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 4.84 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 10.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.4 Hz, *J*<sub>3</sub> = 3.8 Hz, 1H, 5-H), 4.07 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.4 Hz, 1H, 5-CH<sub>2</sub>), 3.98 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 3.8 Hz, 1H, 5-CH<sub>2</sub>), 3.88 – 3.80 (m, 2H, 4-H, 4-CH<sub>2</sub>), 3.62 – 3.54 (m, 1H, 4-CH<sub>2</sub>), 3.26 (s, 2H, 4-CH<sub>2</sub>-OH, 5-CH<sub>2</sub>-OH), 2.28 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

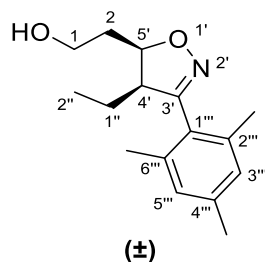
**<sup>13</sup>C-NMR**  
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 158.9 (C-3), 139.1 (C-4'), 136.9 (C-2', C-6'), 128.9 (C-3', C-5'), 124.9 (C-1'), 81.7 (C-5), 59.9 (5-CH<sub>2</sub>), 57.9 (4-CH<sub>2</sub>), 55.5 (C-4), 21.1 (4'-CH<sub>3</sub>), 20.1 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

**IR (Film)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3384, 2922, 1611, 1454, 1378, 1327, 1052, 852

**MS (EI)** *m/z* (%) = 249 (39) [M]<sup>+</sup>, 188 (65), 169 (67), 158 (63), 145 (77), 130 (100)

**HRMS (EI)** 249.1366 (berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>: 249.1365)

**HPLC-Reinheit** 97 % (λ = 210 nm), 99 % (λ = 254 nm)

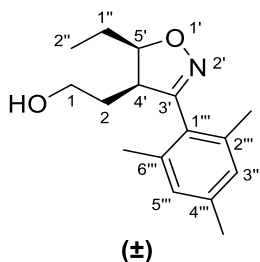
2-((4*RS*,5*RS*)-4-Ethyl-3-mesityl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)ethan-1-ol (**30**) $C_{16}H_{23}NO_2$  $M_r = 261.37$ 

Die Darstellung von **30** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3b unter Verwendung von 329 mg (2.04 mmol) Mesitonitroxid und 335 mg (3.34 mmol) *cis*-3-Hexen-1-ol. Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Diethylether 3:7) isoliert die Strukturisomere **31** (eluiert zuerst) und **30** (eluiert zuletzt) im Verhältnis 1:1.3.

Ausbeute: 201 mg (38 %)

farbloses Öl

<b><sup>1</sup>H-NMR</b> (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	$\delta$ (ppm) = 6.89 (s, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 4.88 (ddd, $J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 = 9.4$ Hz, $J_3 = 2.6$ Hz, 1H, 5'-H), 3.97 – 3.89 (m, 2H, 1-H), 3.43 (ddd, $J_1 = 9.4$ Hz, $J_2 = 9.3$ Hz, $J_3 = 5.8$ Hz, 1H, 4'-H), 2.29 (s, 3H, 4'''-CH <sub>3</sub> ), 2.24 (s, 6H, 2'''-CH <sub>3</sub> , 6'''-CH <sub>3</sub> ), 2.02 – 1.93 (m, 1H, 2-H), 1.86 – 1.79 (m, 1H, 2-H), 1.61 – 1.51 (m, 1H, 1''-H), 1.44 – 1.32 (m, 1H, 1''-H), 0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 2''-H)
<b><sup>13</sup>C-NMR</b> (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	$\delta$ (ppm) = 162.1 (C-3'), 138.8 (C-4'''), 136.9 (C-2''', C-6'''), 128.8 (C-3'', C-5'''), 126.3 (C-1'''), 81.3 (C-5'), 60.8 (C-1), 55.5 (C-4'), 31.5 (C-2), 21.2 (4'''-CH <sub>3</sub> ), 20.3 (2'''-CH <sub>3</sub> , 6'''-CH <sub>3</sub> ), 18.9 (C-1''), 13.3 (C-2'')
<b>IR (Film)</b>	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3416, 2961, 2934, 2878, 1612, 1458, 1379, 1328, 1305, 1289, 1214, 1047, 889, 852, 832
<b>MS (EI)</b>	$m/z$ (%) = 261 (27) [M] <sup>+</sup> , 216 (100), 172 (40), 145 (50), 130 (62)
<b>HRMS (EI)</b>	261.1727 (berechnet für C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> : 261.1729)
<b>HPLC-Reinheit</b>	99 % ( $\lambda = 210$ nm), > 99 % ( $\lambda = 254$ nm)

**2-((4*RS*,5*RS*)-5-Ethyl-3-mesityl-4,5-dihydroisoxazol-4-yl)ethan-1-ol (**31**)**C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>M<sub>r</sub> = 261.37

Die Darstellung von **31** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3b unter Verwendung von 329 mg (2.04 mmol) Mesitonitriloxid und 335 mg (3.34 mmol) *cis*-3-Hexen-1-ol. Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Diethylether 3:7) isoliert die Strukturisomere **31** (eluiert zuerst) und **30** (eluiert zuletzt) im Verhältnis 1:1.3.

Ausbeute: 152 mg (29 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 84 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 6.88 (s, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 4.58 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 9.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9.7 Hz, *J*<sub>3</sub> = 3.7 Hz, 1H, 5'-H), 3.66 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 9.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8.2 Hz, *J*<sub>3</sub> = 6.4 Hz, 1H, 4'-H), 3.48 – 3.33 (m, 2H, 1-H), 2.28 (s, 3H, 4'''-CH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 6H, 2'''-CH<sub>3</sub>, 6'''-CH<sub>3</sub>), 1.86 – 1.76 (m, 1H, 2-H), 1.77 – 1.69 (m, 1H, 1''-H), 1.66 – 1.60 (m, 1H, 1''-H), 1.57 – 1.49 (m, 1H, 2-H), 1.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 2''-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 161.4 (C-3'), 161.4 (C-4'''), 138.7 (C-2''', C-6'''), 128.7 (C3''', C-5'''), 126.3 (C-1'''), 84.4 (C5'), 60.8 (C-1), 49.1 (C-4'), 28.3 (C-2), 22.5 (C-1''), 21.1 (4'''-CH<sub>3</sub>), 20.2 (2'''-CH<sub>3</sub>, 6'''-CH<sub>3</sub>), 11.1 (C-2'')

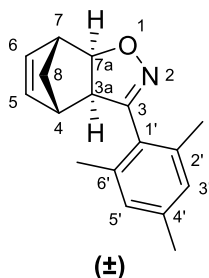
**IR (Film)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3417, 2964, 2941, 2877, 1611, 1455, 1378, 1327, 1309, 1055, 894, 852, 755

**MS (EI)** *m/z* (%) = 261 (30) [M]<sup>+</sup>, 232 (100), 145 (47), 130 (62)

**HRMS (EI)** 261.1728 (berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>: 261.1729)

**HPLC-Reinheit** 91 % (λ = 210 nm), 94 % (λ = 254 nm)



**(3aRS,4SR,7RS,7aRS)-3-Mesityl-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol (32)**C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NOM<sub>r</sub> = 253.35

Diese Verbindung ist von Bola *et al.*<sup>[185]</sup> bereits beschrieben. Eine Synthesevorschrift sowie vollständige analytische Daten fehlen jedoch.

Die Darstellung von **32** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3a unter Verwendung von 364 mg (2.26 mmol) Mesitonitriloxid und 227 mg (2.46 mmol) Norbornadien. Durch Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Gradient Isohexan/Ethylacetat 97:3 → 4:1) lassen sich das Monoaddukt **32** (eluiert zuerst) sowie die beiden isomeren Diaddukte **33** (eluiert als zweites) und **34** (eluiert zuletzt) isolieren.

Ausbeute: 303 mg (53 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 128 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)      δ (ppm) = 6.92 – 6.88 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.19 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 3.0 Hz, 1H, 5-H), 6.08 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 3.1 Hz, 1H, 6-H), 5.02 (br.d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 7a-H), 3.56 (br.d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 3a-H), 3.32 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 3.1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.5 Hz, *J*<sub>3</sub> = 1.5 Hz, 1H, 7-H), 2.93 – 2.88 (m, 1H, 4-H), 2.29 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 2.07 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 9.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.6 Hz, *J*<sub>3</sub> = 1.6 Hz, 1H, 8-H), 1.74 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 9.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.6 Hz, *J*<sub>3</sub> = 1.6 Hz, 1H, 8-H)

**<sup>13</sup>C-NMR**  
(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)      δ (ppm) = 157.1 (C-3), 140.4 (C-5), 138.7 (C-4'), 136.8 (C-2', C-6'), 136.0 (C-6), 128.9 (C-3', C-5'), 126.4 (C-1'), 88.5 (C-7a), 62.5 (C-3a), 49.7 (C-7), 44.9 (C-4), 43.7 (C-8), 21.2 (4'-CH<sub>3</sub>), 20.3 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

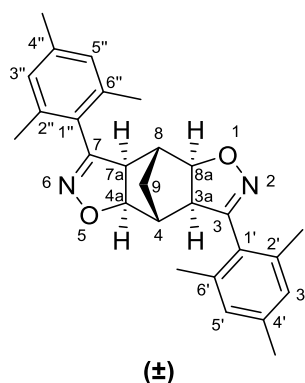
**IR (ATR)**       $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3067, 3046, 3003, 2980, 2970, 2952, 2924, 2891, 1455, 1323, 902, 858, 714

**MS (EI)**      *m/z* (%) = 253 (63) [M]<sup>+</sup>, 188 (55), 187 (66), 158 (100), 144 (50)

**HRMS (EI)**      253.1470 (berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO: 253.1467)

**HPLC-Reinheit**      > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**(3a*RS*,4*RS*,4a*RS*,7a*RS*,8*RS*,8a*RS*)-3,7-Dimesityl-3a,4,4a,7a,8,8a-hexahydro-4,8-methanobenzo[1,2-*d*:4,5-*d'*]diisoxazol (**33**)**



$C_{27}H_{30}N_2O_2$

$M_r = 414.55$

Die Darstellung von **33** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3a unter Verwendung von 364 mg (2.26 mmol) Mesitonitriloxid und 227 mg (2.46 mmol) Norbornadien. Durch Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Gradient Isohexan/Ethylacetat 97:3 → 4:1) lassen sich das Monoaddukt **32** (eluiert zuerst) sowie die beiden isomeren Diaddukte **33** (eluiert als zweites) und **34** (eluiert zuletzt) isolieren.

Ausbeute: 98 mg (21 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** Zersetzung bei 293 °C

**$^1H$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 6.92 (s, 4H, 3'-H, 5'-H, 3''-H, 5''-H), 4.68 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, 4a-H, 8a-H), 3.39 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, 3a-H, 7a-H), 2.73 (s, 2H, 4-H, 8-H), 2.30 (s, 6H, 4'-CH<sub>3</sub>, 4''-CH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 12H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>, 2''-CH<sub>3</sub>, 6''-CH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 2H, 9-H)

**$^{13}C$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 156.7 (C-3, C-7), 139.0 (C-4', C-4''), 136.6 (C-2', C-6', C-2'', C-6''), 128.9 (C-3', C-5', C-3'', C-5''), 125.3 (C-1', C-1''), 85.5 (C-4a, C-8a), 57.2 (C-3a, C-7a), 45.4 (C-4, C-8), 27.6 (C-9), 21.1 (4'-CH<sub>3</sub>, 4''-CH<sub>3</sub>), 20.1 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>, 2''-CH<sub>3</sub>, 6''-CH<sub>3</sub>)

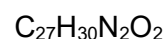
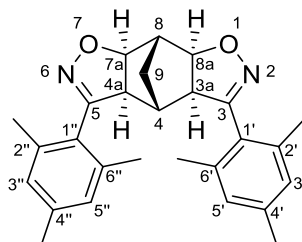
**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3104, 3024, 2980, 2919, 2884, 1611, 1458, 1432, 1371, 1055, 951, 922, 898, 859, 848, 831

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 414 (24) [M]<sup>+</sup>, 158 (22), 145 (57), 144 (22), 130 (100)

**HRMS (EI)** 414.2308 (berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 414.2307)

**HPLC-Reinheit** 98 % ( $\lambda = 210$  nm), > 99 % ( $\lambda = 254$  nm)

**(3a*R*,4*s*,4a*S*,7a*R*,8*s*,8a*S*)-3,5-Dimesityl-3a,4,4a,7a,8,8a-hexahydro-4,8-methanobenzo[1,2-*d*:5,4-*d'*]diisoxazol (34)**



$$M_r = 414.55$$

Die Darstellung von **34** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3a unter Verwendung von 364 mg (2.26 mmol) Mesitonitriloxid und 227 mg (2.46 mmol) Norbornadien. Durch Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Gradient Isohexan/Ethylacetat 97:3 → 4:1) lassen sich das Monoaddukt **32** (eluiert zuerst) sowie die beiden isomeren Diaddukte **33** (eluiert als zweites) und **34** (eluiert zuletzt) isolieren.

Ausbeute: 38 mg (8 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 230 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 6.86 (s, 4H, 3'-H, 5'-H, 3''-H, 5''-H), 4.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 7a-H, 8a-H), 3.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 3a-H, 4a-H), 3.24 – 3.17 (m, 1H, 8-H), 2.32 – 2.29 (m, 1H, 4-H), 2.25 (s, 6H, 4'-CH<sub>3</sub>, 4''-CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 12H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>, 2''-CH<sub>3</sub>, 6''-CH<sub>3</sub>), 2.02 – 1.96 (m, 2H, 9-H)

**<sup>13</sup>C-NMR**  
(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 156.7 (C-3, C-5), 139.1 (C-4', C-4''), 136.6 (C-2', C-6', C-2'', C-6''), 129.0 (C-3', C-5', C-3'', C-5''), 125.4 (C-1', C-1''), 82.9 (C-7a, C-8a), 61.3 (C-3a, C-4a), 50.6 (C-8), 41.4 (C-4), 28.1 (C-9), 21.1 (4'-CH<sub>3</sub>, 4''-CH<sub>3</sub>), 20.2 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>, 2''-CH<sub>3</sub>, 6''-CH<sub>3</sub>)

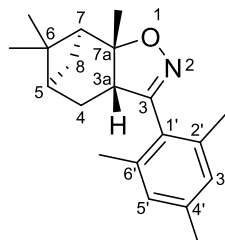
**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3085, 3070, 3006, 2958, 2920, 2858, 1731, 1515, 1501, 1424, 859

**MS (EI)** *m/z* (%) = 414 (42) [M]<sup>+</sup>, 210 (35), 158 (52), 145 (65), 130 (100)

**HRMS (EI)** 414.2309 (berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 414.2307)

**HPLC-Reinheit** 88 % (λ = 210 nm), 95 % (λ = 254 nm)

**(3aS,5S,7S,7aS)-3-Mesityl-6,6,7a-trimethyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-5,7-methanobenzo[d]isoxazol (35)**

C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NOM<sub>r</sub> = 297.44

Die Darstellung von **35** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3a unter Verwendung von 496 mg (3.08 mmol) Mesitonitriloxid und 645 mg (4.73 mmol) (+)- $\alpha$ -Pinen. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 97:3).

Ausbeute: 354 mg (39 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 141 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 $\delta$  (ppm) = 6.95 – 6.83 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 3.34 (dd,  $J_1$  = 11.3 Hz,  $J_2$  = 3.8 Hz, 1H, 3a-H), 2.33 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 2.31 – 2.26 (m, 1H, 8-H), 2.29 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.19 (dd,  $J_1$  = 6.1 Hz,  $J_2$  = 4.8 Hz, 1H, 7-H), 1.98 – 1.92 (m, 1H, 5-H), 1.87 (dddd,  $J_1$  = 13.7 Hz,  $J_2$  = 11.3 Hz,  $J_3$  = 2.2 Hz,  $J_4$  = 2.1 Hz, 1H, 4-H), 1.63 (ddd,  $J_1$  = 13.9 Hz,  $J_2$  = 3.8 Hz,  $J_3$  = 3.6 Hz, 1H, 4-H), 1.49 (s, 3H, 7a-CH<sub>3</sub>), 1.39 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H, 8-H), 1.31 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 0.92 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>)

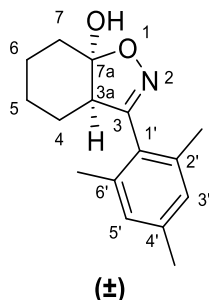
**<sup>13</sup>C-NMR**  
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 $\delta$  (ppm) = 159.5 (C-3), 138.6 (C-4'), 137.2 (C-2', C-6'), 128.9 (C-3', C-5'), 126.4 (C-1'), 90.2 (C-7a), 50.4 (C-7), 49.2 (C-3a), 39.5 (C-5), 37.8 (C-6), 27.9 (7a-CH<sub>3</sub>), 27.8 (C-4), 27.0 (6-CH<sub>3</sub>), 26.3 (C-8), 23.4 (6-CH<sub>3</sub>), 21.2 (4'-CH<sub>3</sub>), 20.6 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  
 $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3001, 2997, 2985, 2976, 2926, 2869, 1474, 1458, 1446, 1373, 1322, 924, 885, 866

**MS (EI)**  
 $m/z$  (%) = 297 (100) [M]<sup>+</sup>, 282 (100), 254 (27), 146 (60), 145 (25), 119 (30)

**HRMS (EI)**  
297.2064 (berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO: 297.2093)

**HPLC-Reinheit**  
> 99 % ( $\lambda$  = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**(3a*RS*,7a*RS*)-3-Mesityl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]isoxazol-7a(3a*H*)-ol (39)**C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>M<sub>r</sub> = 259.35

Die Darstellung von **39** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 4 unter Verwendung von 0.50 mL (4.8 mmol) Cyclohexanon und 208 mg (1.29 mmol) Mesitonitriloxid. Aufreinigung durch Waschen des Rückstandes mit Isohexan.

Ausbeute: 245 mg (73 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 119 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 6.91 – 6.88 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 3.13 – 3.06 (m, 1H, 3a-H),  
**(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 2.70 (s, 1H, OH), 2.39 – 2.32 (m, 1H, 7-H), 2.33 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>),  
 2.29 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 1.92 – 1.81 (m, 2H, 4-H, 7-H), 1.81 – 1.72 (m, 1H,  
 6-H), 1.70 – 1.63 (m, 1H, 5-H), 1.53 – 1.40 (m, 1H, 6-H), 1.29 – 1.21  
 (m, 1H, 4-H), 1.21 – 1.12 (m, 1H, 5-H)

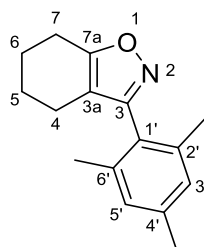
**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 164.8 (C-3), 138.8 (C-4'), 137.3 (C-2', C-6'), 128.7 (C-3', C-  
**(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 5'), 125.7 (C-1'), 105.4 (C-7a), 54.9 (C-3a), 32.2 (C-7), 26.9 (C-4), 22.2  
 (C-6), 21.7 (C-5), 21.1 (4'-CH<sub>3</sub>), 20.18 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3425, 2946, 2860, 1611, 1454, 1442, 1414, 1322, 1258,  
 1104, 1091, 958, 923, 860, 847, 828, 799

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 259 (45) [M]<sup>+</sup>, 242 (52), 241 (100), 285 (62), 284 (67), 172  
 (70), 145 (62), 130 (55)

**HRMS (EI)** 259.1567 (berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>: 259.1572)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**3-Mesityl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazol (40)** $C_{16}H_{19}NO$  $M_r = 241.33$ 

Die Darstellung von **40** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 181 mg (0.699 mmol) 3-Mesityl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazol-7a(3aH)-ol (**39**).

Ausbeute: 159 mg (95 %)

farbloses Öl

**$^1H$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 6.93 – 6.90 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 2.77 (tt,  $J_1 = 6.4$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz, 2H, 7-H), 2.31 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.16 (tt,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 1.6$  Hz, 2H, 4-H), 2.08 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.95 – 1.84 (m, 2H, 6-H), 1.79 – 1.68 (m, 2H, 5-H)

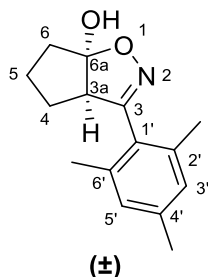
**$^{13}C$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 168.1 (C-7a), 161.0 (C-3), 138.5 (C-4'), 137.1 (C-2', C-6'), 128.1 (C-3', C-5'), 125.8 (C-1'), 112.7 (C-3a), 22.8 (C-7), 22.6 (C-5), 22.3 (C-6), 21.2 (4'-CH<sub>3</sub>), 19.9 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 19.6 (C-4)

**IR (Film)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3003, 2938, 2856, 1635, 1613, 1453, 1429, 1320, 1209, 1153, 986, 864, 851

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 241 (100) [ $M^+$ ], 185 (55), 184 (55)

**HRMS (EI)** 241.1465 (berechnet für  $C_{16}H_{19}NO$ : 241.1467)

**HPLC-Reinheit** > 99 % ( $\lambda = 210$  nm), > 99 % ( $\lambda = 254$  nm)

**(3aRS,6aRS)-3-Mesityl-3a,4,5,6-tetrahydro-6aH-cyclopenta[d]isoxazol-6a-ol (41)** $C_{15}H_{19}NO_2$  $M_r = 245.32$ 

Die Darstellung von **41** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 4 unter Verwendung von 0.30 mL (3.4 mmol) Cyclopentanon und 245 mg (1.52 mmol) Mesitonitriloxid. Aufreinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Isohexan/Ethylacetat 4:1 → 1:1).

Ausbeute: 292 mg (78 %)

hellgelbe Kristalle

**Schmelzpunkt:** 117 °C

**$^1H$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 6.90 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 3.63 – 3.56 (m, 1H, 3a-H), 3.15 – 3.06 (m, 1H, OH), 2.39 – 2.32 (m, 1H, 6-H), 2.29 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 2.07 – 1.98 (m, 1H, 6-H), 1.98 – 1.87 (m, 1H, 4-H), 1.86 – 1.81 (m, 1H, 5-H), 1.81 – 1.70 (m, 2H, 5-H, 4-H)

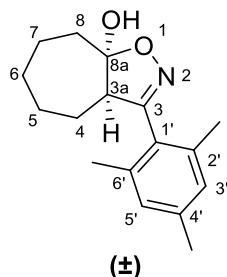
**$^{13}C$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 160.8 (C-3), 138.8 (C-4'), 136.9 (C-2', C-6'), 128.7 (C-3', C-5'), 125.9 (C-1'), 118.3 (C-6a), 60.4 (C-3a), 39.3 (C-6), 29.1 (C-4), 25.2 (C-5), 21.1 (4'-CH<sub>3</sub>), 19.9 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

**IR (Film)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3363, 2960, 2871, 1612, 1452, 1378, 1323, 1243, 1222, 1196, 1093, 1072, 872, 852, 812, 787, 755

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 245 (35) [M]<sup>+</sup>, 227 (100), 226 (65), 172 (77), 171 (96), 145 (60), 130 (70)

**HRMS (EI)** 245.1398 (berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: 245.1416)

**HPLC-Reinheit** 98 % ( $\lambda$  = 210 nm), 97 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**(3a*RS*,8a*RS*)-3-Mesityl-3a,4,5,6,7,8-hexahydro-8a*H*-cyclohepta[*d*]isoxazol-8a-ol (42)**C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>M<sub>r</sub> = 273.38

Die Darstellung von **42** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 4 unter Verwendung von 226 mg (2.02 mmol) Cycloheptanon und 294 mg (1.82 mmol) Mesitonitriloxid. Aufreinigung durch Waschen des Rückstandes mit Isohexan.

Ausbeute: 178 mg (36 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 167 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 6.90 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.32 (s, 1H, OH), 3.11 – 3.03 (m, 1H, 3a-H), 2.23 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.19 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 2.13 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8.3 Hz, 1H, 8-H), 1.86 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10.9 Hz, 1H, 8-H), 1.80 – 1.65 (m, 3H, 5-H, 6-H, 7-H), 1.54 – 1.40 (m, 1H, 7-H), 1.40 – 1.33 (m, 2H, 4-H, 6-H), 1.33 – 1.16 (m, 2H, 4-H, 5-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 160.7 (C-3), 137.9 (C-4'), 136.8 (C-2', C-6'), 128.3 (C-3', C-5'), 126.1 (C-1'), 110.2 (C-8a), 62.0 (C-3a), 36.3 (C-8), 30.6 (C-6), 29.2 (C-5), 26.6 (C-4), 23.7 (C-7), 20.6 (4'-CH<sub>3</sub>), 19.6 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

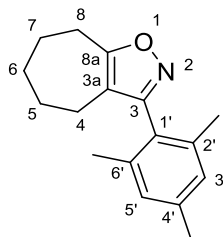
**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3441, 2941, 2927, 2860, 1612, 1444, 1414, 1327, 1276, 1213, 1078, 1052, 1019, 886, 854, 814

**MS (EI)** *m/z* (%) = 273 (8) [M]<sup>+</sup>, 255 (100), 212 (45), 172 (78), 159 (54), 158 (54)

**HRMS (EI)** 273.1716 (berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>: 273.1729)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), 99 % (λ = 254 nm)



**3-Mesityl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-cyclohepta[*d*]isoxazol (43)**C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NOM<sub>r</sub> = 255.36

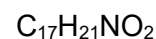
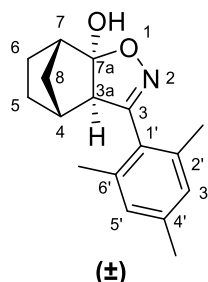
Die Darstellung von **43** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 108 mg (0.396 mmol) 3-Mesityl-3a,4,5,6,7,8-hexahydro-8a*H*-cyclohepta[*d*]isoxazol-8a-ol (**42**).

Ausbeute: 93 mg (92 %)

farbloses Öl

<b><sup>1</sup>H-NMR</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	δ (ppm) = 6.95 – 6.88 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 2.98 – 2.90 (m, 2H, 8-H), 2.31 (s, 3H, 4'-CH <sub>3</sub> ), 2.17 – 2.09 (m, 2H, 4-H), 2.06 (s, 6H, 2'-CH <sub>3</sub> , 6'-CH <sub>3</sub> ), 1.88 – 1.80 (m, 2H, 6-H), 1.80 – 1.73 (m, 2H, 7-H), 1.65 – 1.58 (m, 2H, 5-H)
<b><sup>13</sup>C-NMR</b> (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	δ (ppm) = 170.9 (C-8a), 162.6 (C-3), 138.5 (C-4'), 137.4 (C-2', C-6'), 128.1 (C-3', C-5'), 125.8 (C-1'), 115.9 (C-3a), 30.9 (C-6), 28.3 (C-5), 28.0 (C-8), 26.0 (C-7), 22.7 (C-4), 21.2 (4'-CH <sub>3</sub> ), 19.9 (2'-CH <sub>3</sub> , 6'-CH <sub>3</sub> )
<b>IR (Film)</b>	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3003, 2924, 2851, 1627, 1613, 1445, 1426, 1339, 1173, 1134, 980, 902, 890, 848
<b>MS (EI)</b>	<i>m/z</i> (%) = 255 (100) [M] <sup>+</sup> , 212 (40), 172 (48)
<b>HRMS (EI)</b>	255.1623 (berechnet für C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO: 255.1623)
<b>HPLC-Reinheit</b>	99 % (λ = 210 nm), 99 % (λ = 254 nm)

**(3aRS,4RS,7SR,7aRS)-3-Mesityl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol-7a(3aH)-ol (44)**



$$M_r = 271.36$$

Die Darstellung von **44** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 4 unter Verwendung von 824 mg (7.48 mmol) Norcampher und 607 mg (3.77 mmol) Mesitonitroxid. Aufreinigung durch Waschen des Rückstandes mit Isohexan.

Ausbeute: 870 mg (85 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 187 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  $\delta$  (ppm) = 6.89 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 2.99 (s, 1H, OH), 2.89 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, 3a-H), 2.66 – 2.60 (m, 1H, 7-H), 2.36 – 2.32 (m, 1H, 4-H), 2.29 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.26 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.90 (br. d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H, 8-H), 1.87 – 1.80 (m, 1H, 6-H), 1.70 – 1.62 (m, 1H, 5-H), 1.63 – 1.50 (m, 1H, 6-H), 1.44 – 1.36 (m, 1H, 5-H), 1.34 (br. d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H, 8-H)

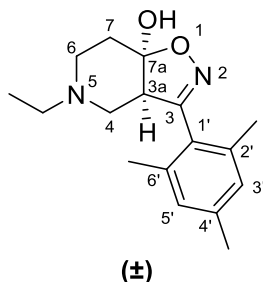
**<sup>13</sup>C-NMR**  $\delta$  (ppm) = 159.5 (C-3), 138.7 (C-4'), 136.7 (C-2', C-6'), 128.6 (C-3', C-5'), 126.2 (C-1'), 115.4 (C-7a), 65.5 (C-3a), 46.7 (C-7), 40.3 (C-4), 35.6 (C-8), 28.2 (C-5), 22.2 (C-6), 21.1 (4'-CH<sub>3</sub>), 19.99 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3299, 3093, 2960, 2952, 2879, 1613, 1477, 1458, 1333, 1315, 1296, 1230, 1184, 1135, 1075, 1060, 1003, 953, 904, 883, 850, 828, 788

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 271 (21) [M]<sup>+</sup>, 270 (85), 219 (57), 181 (60), 169 (63), 131 (100), 130 (95)

**HRMS (EI)** 271.1581 (berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>: 271.1572)

**HPLC-Reinheit** 99 % ( $\lambda$  = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**(3aRS,7aRS)-5-Ethyl-3-mesityl-4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[4,5-c]pyridin-7a(3aH)-ol (45)**C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>M<sub>r</sub> = 288.39

Die Darstellung von **45** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 4 unter Verwendung von 501 mg (3.94 mmol) 1-Ethyl-4-piperidon und 147 mg (0.912 mmol) Mesitonitriloxid. Aufreinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

Ausbeute: 210 mg (80 %)

gelbe Kristalle

**Schmelzpunkt:** 119 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 6.90 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 3.37 (dd, *J*<sub>1</sub> = 11.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7.0 Hz, 1H, 3a-H), 2.96 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 11.1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7.0 Hz, *J*<sub>3</sub> = 2.2 Hz, 1H, 4-H), 2.90 – 2.86 (m, 1H, 6-H), 2.49 – 2.35 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2.36 – 2.33 (m, 1H, 7-H), 2.33 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.22 – 2.14 (m, 2H, 6-H, 7-H), 1.88 (dd, *J*<sub>1</sub> = 11.1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 11.0 Hz, 1H, 4-H), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

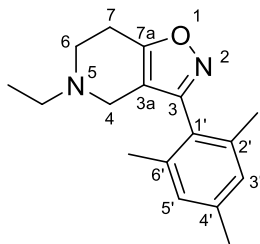
**<sup>13</sup>C-NMR**  
(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 163.3 (C-3), 139.0 (C-4'), 137.4 (C-2', C-6'), 128.9 (C-3', C-5'), 125.4 (C-1'), 104.3 (C-7a), 54.7 (C-3a), 53.5 (C-4), 51.3 (N-CH<sub>2</sub>), 50.0 (C-6), 32.2 (C-7), 21.1 (4'-CH<sub>3</sub>), 20.3 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 12.3 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**IR (Film)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3322, 2970, 2927, 2821, 1612, 1473, 1454, 1379, 1364, 1343, 1324, 1302, 1214, 1115, 1082, 1052, 849, 835, 769, 756

**MS (EI)** *m/z* (%) = 288 (55) [M]<sup>+</sup>, 271 (58), 172 (100), 126 (60)

**HRMS (EI)** 288.1842 (berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 288.1838)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**5-Ethyl-3-mesityl-4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[4,5-c]pyridin (46)**C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>OM<sub>r</sub> = 270.38

Die Darstellung von **46** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 130 mg (0.450 mmol) 5-Ethyl-3-mesityl-4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[4,5-c]pyridin-7a(3aH)-ol (**45**).

Ausbeute: 121 mg (99 %)

orangefarbenes Öl

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 6.92 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 3.16 (s, 2H, 4-H), 2.94 – 2.89 (m, 2H, 7-H), 2.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, 6-H), 2.60 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2.31 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

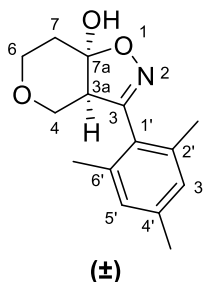
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 166.8 (C-7a), 159.5 (C-3), 138.8 (C-4'), 137.2 (C-2', C-6'), 128.2 (C-3', C-5'), 125.2 (C-1'), 111.9 (C-3a), 51.1 (N-CH<sub>2</sub>), 49.2 (C-6), 47.3 (C-4), 23.8 (C-7), 21.2 (4'-CH<sub>3</sub>), 20.0 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 12.5 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**IR (Film)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2970, 2922, 2804, 2765, 1648, 1613, 1455, 1377, 1330, 1211, 1146, 1090, 852, 755

**MS (EI)** *m/z* (%) = 270 (95) [M]<sup>+</sup>, 269 (100), 255 (72)

**HRMS (EI)** 270.1732 (berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O: 270.1732)

**HPLC-Reinheit** 97 % (λ = 210 nm), 97 % (λ = 254 nm)

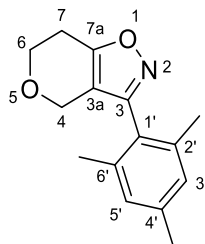
**(3aRS,7aSR)-3-Mesityl-3a,4,6,7-tetrahydro-7aH-pyrano[3,4-d]isoxazol-7a-ol (47)**C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>M<sub>r</sub> = 261.32

Die Darstellung von **47** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 4 unter Verwendung von 0.37 g (3.7 mmol) Tetrahydro-4*H*-pyran-4-on und 0.20 g (1.2 mmol) Mesitonitriloxid. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:1).

Ausbeute: 252 mg (80 %)

hellgelbes Öl

<b><sup>1</sup>H-NMR</b> (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	δ (ppm) = 6.90 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 4.04 – 3.99 (m, 2H, 4-H, 6-H), 3.54 (ddd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 11.8 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 11.8 Hz, <i>J</i> <sub>3</sub> = 3.5 Hz, 1H, 6-H), 3.34 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 9.6 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 6.8 Hz, 1H, 3a-H), 3.24 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 11.4 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 9.6 Hz, 1H, 4-H), 2.92 (s, 1H, OH), 2.31 (s, 6H, 2'-CH <sub>3</sub> , 6'-CH <sub>3</sub> ), 2.29 (s, 3H, 4'-CH <sub>3</sub> ), 2.28 – 2.26 (m, 1H, 7-H), 2.19 (ddd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 14.2 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 11.9 Hz, <i>J</i> <sub>3</sub> = 6.1 Hz, 1H, 7-H)
<b><sup>13</sup>C-NMR</b> (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	δ (ppm) = 161.8 (C-3), 139.2 (C-4'), 137.2 (C-2', C-6'), 128.9 (C-3', C-5'), 125.0 (C-1'), 103.5 (C-7a), 66.7 (C-4), 65.0 (C-6), 55.1 (C-3a), 32.0 (C-7), 21.1 (4'-CH <sub>3</sub> ), 20.1 (2'-CH <sub>3</sub> , 6'-CH <sub>3</sub> )
<b>IR (Film)</b>	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3357, 2963, 2923, 2865, 1611, 1452, 1380, 1347, 1322, 1286, 1217, 1123, 1098, 1022, 943, 838
<b>MS (EI)</b>	<i>m/z</i> (%) = 261 (100) [M] <sup>+</sup> , 244 (58), 172 (95), 145 (60)
<b>HRMS (EI)</b>	261.1366 (berechnet für C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> : 261.1365)
<b>HPLC-Reinheit</b>	98 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**3-Mesityl-6,7-dihydro-4*H*-pyrano[3,4-*d*]isoxazol (48)** $C_{15}H_{17}NO_2$  $M_r = 243.31$ 

Die Darstellung von **48** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 0.25 g (0.96 mmol) 3-Mesityl-3a,4,6,7-tetrahydro-7a*H*-pyrano[3,4-*d*]isoxazol-7a-ol (**47**). Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 160 mg (68 %)

farbloses Öl

**$^1H$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 6.92 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 4.36 (t,  $J = 1.7$  Hz, 2H, 4-H), 4.00 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H, 6-H), 2.94 (tt,  $J_1 = 5.5$  Hz,  $J_2 = 1.7$  Hz, 2H, 7-H), 2.31 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

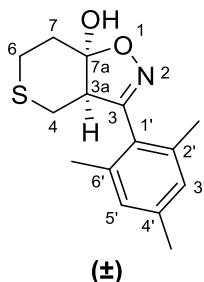
**$^{13}C$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 165.4 (C-7a), 158.5 (C-3), 139.0 (C-4'), 137.1 (C-2', C-6'), 128.3 (C-3', C-5'), 124.9 (C-1'), 111.7 (C-3a), 63.8 (C-6), 62.5 (C-4), 24.6 (C-7), 21.1 (4'-CH<sub>3</sub>), 19.9 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

**IR (Film)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2922, 2856, 1638, 1612, 1441, 1327, 1208, 1180, 1081, 986, 958, 854, 836, 743

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 243 (100) [ $M^+$ ], 242 (78), 213 (55), 186 (45), 130 (40)

**HRMS (EI)** 243.1257 (berechnet für  $C_{15}H_{17}NO_2$ : 243.1259)

**HPLC-Reinheit** 99 % ( $\lambda = 210$  nm), 99 % ( $\lambda = 254$  nm)

**(3aRS,7aRS)-3-Mesityl-3a,4,6,7-tetrahydro-7aH-thiopyrano[3,4-d]isoxazol-7a-ol (49)**C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>SM<sub>r</sub> = 277.38

Die Darstellung von **49** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 4 unter Verwendung von 0.34 g (2.9 mmol) Tetrahydro-4*H*-thiopyran-4-on und 0.40 g (2.5 mmol) Mesitonitriloxid. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 3:1) und anschließendem Umkristallisieren aus Ethanol.

Ausbeute: 644 mg (94 %)

blassgelbe Kristalle

**Schmelzpunkt:** 171 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 6.92 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.73 (s, 1H, OH), 3.26 (dd, *J*<sub>1</sub> = 10.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 5.5 Hz, 1H, 3a-H), 2.75 – 2.65 (m, 2H, 4-H, 6-H), 2.59 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 12.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10.0 Hz, *J*<sub>3</sub> = 3.7 Hz, 1H, 6-H), 2.37 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 14.5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.5 Hz, *J*<sub>3</sub> = 3.7 Hz, 1H, 7-H), 2.31 (dd, *J*<sub>1</sub> = 13.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10.0 Hz, 1H, 4-H), 2.24 (s, 9H, 2'-CH<sub>3</sub>, 4'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 2.09 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 14.5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10.0 Hz, *J*<sub>3</sub> = 4.1 Hz, 1H, 7-H)

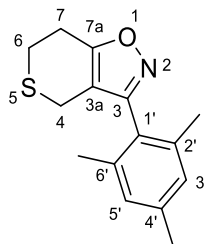
**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 160.5 (C-3), 138.2 (C-4'), 136.9 (C-2', C-6'), 128.5 (C-3', C-5'), 125.5 (C-1'), 104.4 (C-7a), 55.7 (C-3a), 32.2 (C-7), 25.6 (C-4), 23.6 (C-6), 20.6 (4'-CH<sub>3</sub>), 19.8 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3335, 3010, 2960, 2946, 2917, 2852, 1611, 1427, 1319, 1247, 1227, 1108, 1063, 1049, 852, 830

**MS (EI)** *m/z* (%) = 277 (90) [M]<sup>+</sup>, 260 (37), 172 (100), 145 (78)

**HRMS (EI)** 277.1139 (berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub><sup>32</sup>S: 277.1136)

**HPLC-Reinheit** 99 % (λ = 210 nm), 99 % (λ = 254 nm)

**3-Mesityl-6,7-dihydro-4*H*-thiopyrano[3,4-*d*]isoxazol (50)**C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NOSM<sub>r</sub> = 259.37

Die Darstellung von **50** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 0.53 g (1.9 mmol) 3-Mesityl-3a,4,6,7-tetrahydro-7a*H*-thiopyrano[3,4-*d*]isoxazol-7a-ol (**49**).

Ausbeute: 491 mg (99 %)

hellgelbe Kristalle

**Schmelzpunkt:** 62 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 6.93 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 3.23 (t, *J* = 1.5 Hz, 2H, 4-H), 3.10 – 3.05 (m, 2H, 7-H), 2.98 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, 6-H), 2.32 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 167.6 (C-7a), 160.3 (C-3), 139.1 (C-4'), 137.3 (C-2', C-6'), 128.4 (C-3', C-5'), 124.9 (C-1'), 110.1 (C-3a), 25.4 (C-6), 25.4 (C-7), 21.6 (C-4), 21.3 (4'-CH<sub>3</sub>), 20.0 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

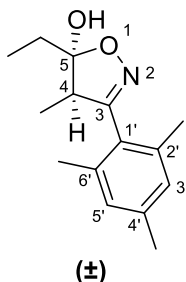
**IR (Film)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3002, 2919, 2857, 1636, 1613, 1439, 1332, 1224, 852

**MS (EI)** *m/z* (%) = 259 (76) [M]<sup>+</sup>, 203 (79), 147 (100)

**HRMS (EI)** 259.1018 (berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sup>32</sup>S: 259.1031)

**HPLC-Reinheit** nicht bestimmt, da instabil



**(4*RS*,5*RS*)-5-Ethyl-3-mesityl-4-methyl-4,5-dihydroisoxazol-5-ol (51)**C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>M<sub>r</sub> = 247.34

Die Darstellung von **51** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 4 unter Verwendung von 0.42 mL (4.0 mmol) 3-Pentanon und 0.21 g (1.3 mmol) Mesitonitriloxid. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 280 mg (87 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 95 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 6.91 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.28 (s, 1H, OH), 3.37 (q, *J* = 7.4 Hz, (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1H, 4-H), 2.24 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.88 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, 4-CH<sub>3</sub>)

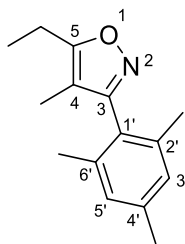
**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 161.8 (C-3), 137.8 (C-4'), 136.8 (C-2', C-6'), 128.1 (C-3', C-5'), 126.4 (C-1'), 107.8 (C-5), 49.4 (C-4), 30.8 (5-CH<sub>2</sub>), 20.6 (4'-CH<sub>3</sub>), 19.6 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 9.0 (4-CH<sub>3</sub>), 8.5 (5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3425, 2995, 2979, 2966, 2942, 2921, 2883, 2858, 1613, 1463, 1189, 992, 966, 916, 854, 840, 815

**MS (EI)** *m/z* (%) = 247 (10) [M]<sup>+</sup>, 229 (45), 200 (65), 172 (100)

**HRMS (EI)** 247.1572 (berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>: 247.1572)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**5-Ethyl-3-mesityl-4-methylisoxazol (52)** $C_{15}H_{19}NO$  $M_r = 229.32$ 

Die Darstellung von **52** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5 unter Verwendung von 0.22 g (0.89 mmol) 5-Ethyl-3-mesityl-4-methyl-4,5-dihydroisoxazol-5-ol (**51**).

Ausbeute: 190 mg (93 %)

gelbes Öl

**$^1H$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 6.92 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 2.78 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 2.32 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.71 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.34 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H, 5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

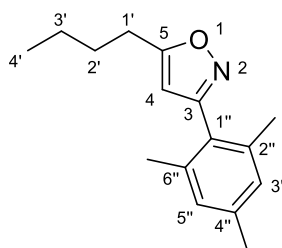
**$^{13}C$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 169.6 (C-5), 163.2 (C-3), 138.5 (C-4'), 137.2 (C-2', C-6'), 128.1 (C-3', C-5'), 125.9 (C-1'), 108.5 (C-4), 21.2 (4'-CH<sub>3</sub>), 19.8 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 19.4 (5-CH<sub>2</sub>), 11.9 (5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.7 (4-CH<sub>3</sub>)

**IR (Film)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2976, 2924, 1630, 1614, 1460, 1427, 1386, 1377, 1325, 1190, 1035, 1011, 894, 850

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 229 (76) [M]<sup>+</sup>, 200 (100), 172 (90)

**HRMS (EI)** 229.1468 (berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO: 229.1467)

**HPLC-Reinheit** 99 % ( $\lambda = 210$  nm), 99 % ( $\lambda = 254$  nm)

**5-Butyl-3-mesitylisoxazol (53)** $C_{16}H_{21}NO$  $M_r = 243.35$ 

2.0 mL LDA-Lösung (2M in THF) (4.0 mmol) werden in 2 mL trockenem THF auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Unter Rühren in Stickstoffatmosphäre werden 0.30 mL (2.4 mmol) 2-Hexanon zugetropft und die Mischung 2 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. 0.23 g (1.4 mmol) Mesitonitroxid werden in 4 mL trockenem THF gelöst, zugetropft und die Mischung 14 h gerührt, wobei langsam auf Raumtemperatur erwärmt wird. Anschließend wird gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zugesetzt und mit  $3 \times 30\text{ mL}$  Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt.

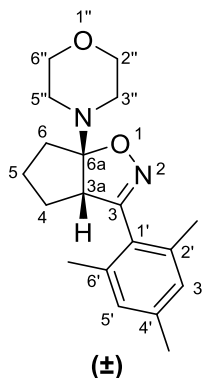
Das erhaltene 5-Butyl-3-mesityl-4,5-dihydroisoxazol-5-ol wird ohne weitere Charakterisierung in 5 mL Methanol gelöst. Unter Rühren wird eine Lösung von 0.50 g  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  in 2 mL  $\text{H}_2\text{O}$  zugegeben und die Mischung 2 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend werden 20 mL Wasser zugesetzt und mit  $3 \times 20\text{ mL}$  Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 172 mg (50 %)

farbloses Öl

<b><math>^1\text{H-NMR}</math></b> <b>(400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>)</b>	$\delta$ (ppm) = 6.93 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 5.91 (t, $J = 0.8\text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 2.82 (td, $J_1 = 7.7\text{ Hz}$ , $J_2 = 0.8\text{ Hz}$ , 2H, 1'-H), 2.32 (s, 3H, 4''- $\text{CH}_3$ ), 2.14 (s, 6H, 2''- $\text{CH}_3$ , 6''- $\text{CH}_3$ ), 1.80 – 1.68 (m, 2H, 2'-H), 1.50 – 1.38 (m, 2H, 3'-H), 0.97 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$ , 3H, 4'-H)
<b><math>^{13}\text{C-NMR}</math></b> <b>(101 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>)</b>	$\delta$ (ppm) = 173.6 (C-5), 162.1 (C-3), 138.6 (C-4''), 137.2 (C-2'', C-6''), 128.4 (C-3'', C-5''), 126.7 (C-1''), 102.3 (C-4), 29.7 (C-2'), 26.6 (C-1'), 22.3 (C-3'), 21.2 (4''- $\text{CH}_3$ ), 20.3 (2''- $\text{CH}_3$ , 6''- $\text{CH}_3$ ), 13.8 (C-4')
<b>IR (Film)</b>	$\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3125, 2958, 2930, 2872, 2864, 1613, 1595, 1458, 1425, 1394, 1379, 1180, 1033, 1000, 934, 887, 851, 800
<b>MS (EI)</b>	$m/z$ (%) = 243 (65) $[\text{M}]^+$ , 186 (100), 159 (62), 158 (66)
<b>HRMS (EI)</b>	243.1623 (berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}$ : 243.1623)
<b>HPLC-Reinheit</b>	> 99 % ( $\lambda = 210\text{ nm}$ ), > 99 % ( $\lambda = 254\text{ nm}$ )

**(3a*RS*,6a*RS*)-3-Mesityl-6a-morpholino-3a,5,6,6a-tetrahydro-4*H*-cyclopenta[*d*]isoxazol**  
**(54)**

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>M<sub>r</sub> = 314.43

1.01 g (6.24 mmol) Mesitonitriloxid und 3.0 mL (19 mmol) 1-Morpholinocyclopenten werden in 20 mL Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur 20 h gerührt. Anschließend werden 30 mL Wasser zugesetzt und mit 3 × 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 7:3 + 5 % Et<sub>3</sub>N) gereinigt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.8 g (92 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 119 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 6.89 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 3.81 – 3.72 (m, 4H, 2''-H, 6''-H), 3.68 – 3.63 (m, 1H, 3a-H), 2.92 – 2.81 (m, 4H, 3''-H, 5''-H), 2.43 – 2.36 (m, 1H, 6-H), 2.28 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.95 – 1.86 (m, 1H, 6-H), 1.86 – 1.81 (m, 1H, 5-H), 1.81 – 1.74 (m, 2H, 4-H, 5-H), 1.73 – 1.68 (m, 1H, 4-H)

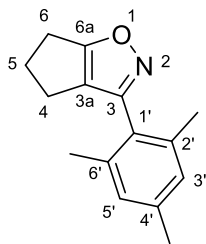
**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 158.3 (C-3), 138.6 (C-4'), 137.2 (C-2', C-6'), 129.0 (C-3', C-5'), 126.5 (C-1'), 113.1 (C-6a), 67.0 (C-2'', C-6''), 56.0 (C-3a), 47.0 (C-3'', C-5''), 39.3 (C-6), 29.7 (C-4), 24.5 (C-5), 21.0 (4'-CH<sub>3</sub>), 20.8 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2988, 2973, 2951, 2926, 2896, 2856, 1737, 1699, 1612, 1596, 1454, 1343, 1334, 1273, 1227, 1210, 1133, 1117, 1072, 1032, 881, 874, 845, 746

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 314 (7) [M]<sup>+</sup>, 153 (100)

**HRMS (EI)** 314.1995 (berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 314.1994)

**HPLC-Reinheit** 97 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**3-Mesityl-5,6-dihydro-4*H*-cyclopenta[*d*]isoxazol (55)** $C_{15}H_{17}NO$  $M_r = 227.31$ 

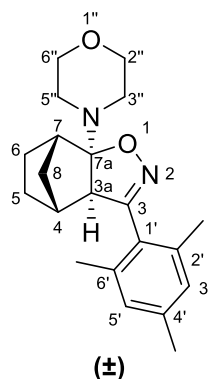
0.429 g (1.36 mmol) 3-Mesityl-6a-morpholino-3a,5,6,6a-tetrahydro-4*H*-cyclopenta[*d*]isoxazol (**54**) werden in 10 mL Aceton gelöst. 3 mL (48 mmol) Methyliodid werden zugegeben und die Lösung drei Tage zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeeengt, der Rückstand mit 1.0 g  $Ag_2O$  verrieben und die Mischung in einen Sublimator überführt. Bei einem Druck von 0.1 mbar wird auf 220 °C geheizt. Das durch Sublimation gewonnene braune Öl wird durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 192 mg (62 %)

gelbes Öl

<b><math>^1H</math>-NMR</b> (500 MHz, $CDCl_3$ )	$\delta$ (ppm) = 6.92 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 2.86 (tt, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz, 2H, 4-H), 2.69 (tt, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz, 2H, 5-H), 2.45 (tt, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz, 2H, 6-H), 2.31 (s, 3H, 4'-CH <sub>3</sub> ), 2.16 (s, 6H, 2'-CH <sub>3</sub> , 6'-CH <sub>3</sub> )
<b><math>^{13}C</math>-NMR</b> (126 MHz, $CDCl_3$ )	$\delta$ (ppm) = 179.2 (C-6a), 158.5 (C-3), 138.5 (C-4'), 137.2 (C-2', C-6'), 128.2 (C-3', C-5'), 125.7 (C-1'), 124.0 (C-3a), 30.4 (C-5), 24.6 (C-4), 21.6 (C-6), 21.1 (4'-CH <sub>3</sub> ), 20.1 (2'-CH <sub>3</sub> , 6'-CH <sub>3</sub> )
<b>IR (Film)</b>	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3277, 2952, 2923, 2866, 1619, 1575, 1457, 1433, 1377, 1321, 1304, 1218, 1079, 1034, 993, 851, 832
<b>MS (EI)</b>	$m/z$ (%) = 227 (100) [M] <sup>+</sup> , 226 (63), 171 (60)
<b>HRMS (EI)</b>	227.1311 (berechnet für $C_{15}H_{17}NO$ : 227.1310)
<b>HPLC-Reinheit</b>	99 % ( $\lambda = 210$ nm), 99 % ( $\lambda = 254$ nm)

**(3a*RS*,4*RS*,7*SR*,7a*RS*)-3-Mesityl-7a-morpholino-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol (56)**

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>M<sub>r</sub> = 340.47

0.42 g (3.8 mmol) Norcampher werden in 2.0 mL (11 mmol) *N*-(Trimethylsilyl)morpholin gelöst. Unter Rühren werden 24 mg (0.13 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Anschließend werden 0.30 g (1.9 mmol) Mesitonitroxid in 2 mL Dichlormethan gelöst und zugetropft. Bei Raumtemperatur wird weitere 2 h gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 7:3) gereinigt und aus Isohexan, versetzt mit wenigen Tropfen Dichlormethan, umkristallisiert.

Ausbeute: 615 mg (95 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 165 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**      δ (ppm) = 6.88 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 3.83 – 3.65 (m, 4H, 2''-H, 6''-H), 2.90 (s, 1H, 3a-H), 2.87 – 2.74 (m, 5H, 7-H, 3''-H, 5''-H), 2.28 (s, 9H, 2'-CH<sub>3</sub>, 4'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 2.25 – 2.20 (m, 1H, 4-H), 1.93 (br. d, *J*<sub>1</sub> = 10.4 Hz, 1H, 8-H), 1.76 – 1.66 (m, 1H, 6-H), 1.66 – 1.56 (m, 1H, 5-H), 1.49 – 1.39 (m, 1H, 6-H), 1.35 – 1.30 (m, 1H, 8-H), 1.30 – 1.24 (m, 1H, 5-H)

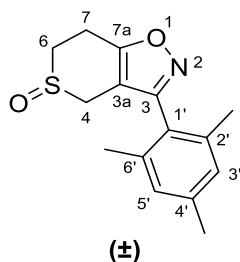
**<sup>13</sup>C-NMR**  
**(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**      δ (ppm) = 157.7 (C-3), 138.6 (C-4'), 137.1 (C-2', C-6'), 129.1 (C-3', C-5'), 127.0 (C-1'), 111.2 (C-7a), 67.2 (C-2'', C-6''), 61.3 (C-3a), 47.1 (C-3'', C-5''), 44.9 (C-7), 40.1 (C-4), 35.0 (C-8), 27.9 (C-5), 23.0 (C-6), 21.2 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 21.1 (4'-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**       $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3020, 2980, 2949, 2922, 2860, 2848, 1609, 1455, 1333, 1270, 1226, 1119, 887, 879, 851, 809, 770, 732

**MS (EI)**      *m/z* (%) = 340 (20) [M]<sup>+</sup>, 179 (60), 151 (100)

**HRMS (EI)**      340.2151 (berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 340.2151)

**HPLC-Reinheit**      > 99 % (λ = 210 nm), 97 % (λ = 254 nm)

**(RS)-3-Mesityl-6,7-dihydro-4H-thiopyrano[3,4-d]isoxazol-5-oxid (57)** $C_{15}H_{17}NO_2S$  $M_r = 275.37$ 

0.10 g (0.39 mmol) 3-Mesityl-6,7-dihydro-4H-thiopyrano[3,4-d]isoxazol (**50**) werden in 2 mL Methanol gelöst. Unter Rühren werden 3  $\mu$ L (0.018 mmol) 6 M NaOH und 40  $\mu$ L (0.39 mmol)  $H_2O_2$  (30 %) zugegeben. Die Lösung wird auf 60 °C erwärmt und 2 h gerührt. Anschließend werden 10 mL  $H_2O$  zugegeben und mit 3  $\times$  10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 60 mg (56 %)

farbloses Öl

**$^1H$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 6.99 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 3.65 (dt,  $J_1 = 16.0$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz, 1H, 4-H), 3.50 – 3.41 (m, 1H, 6-H), 3.31 (dd,  $J_1 = 16.1$  Hz,  $J_2 = 1.8$  Hz, 1H, 4-H), 3.26 – 3.10 (m, 2H, 7-H), 3.00 (ddd,  $J_1 = 13.6$  Hz,  $J_2 = 10.4$  Hz,  $J_3 = 6.6$  Hz, 1H, 6-H), 2.29 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.95 (s, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>)

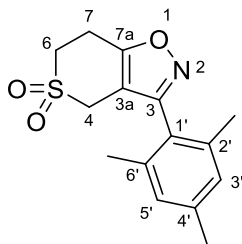
**$^{13}C$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 165.4 (C-7a), 161.5 (C-3), 138.6 (C-4'), 136.7 (C-6'), 136.6 (C-2'), 128.2 (C-5'), 128.2 (C-3'), 124.4 (C-1'), 104.0 (C-3a), 42.1 (C-4), 41.4 (C-6), 20.7 (4'-CH<sub>3</sub>), 19.5 (6'-CH<sub>3</sub>), 19.4 (2'-CH<sub>3</sub>), 15.5 (C-7)

**IR (Film)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2950, 2921, 1637, 1612, 1438, 1335, 1048

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 275 (100) [M]<sup>+</sup>, 266 (70), 171 (46), 145 (53)

**HRMS (EI)** 275.0982 (berechnet für  $C_{15}H_{17}NO_2^{32}S$ : 275.0980)

**HPLC-Reinheit** 99 % ( $\lambda = 210$  nm), 96 % ( $\lambda = 254$  nm)

**3-Mesityl-6,7-dihydro-4*H*-thiopyrano[3,4-*d*]isoxazol-5,5-dioxid (58)**C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>SM<sub>r</sub> = 291.37

0.10 g (0.39 mmol) 3-Mesityl-6,7-dihydro-4*H*-thiopyrano[3,4-*d*]isoxazol (**50**) werden in 3 mL Dichlormethan gelöst. Unter Rühren werden 0.14 g (0.81 mmol) *m*CPBA zugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Anschließend wird mit Dichlormethan verdünnt und dreimal mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 111 mg (98 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 189 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 6.94 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 3.74 (s, 2H, 4-H), 3.48 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, 7-H), 3.36 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, 6-H), 2.32 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 163.5 (C-7a), 161.5 (C-3), 139.9 (C-4'), 137.1 (C-2', C-6'), 128.7 (C-3', C-5'), 123.2 (C-1'), 107.3 (C-3a), 47.5 (C-4), 46.8 (C-6), 22.5 (C-7), 21.3 (4'-CH<sub>3</sub>), 20.0 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

**IR (Film)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3442, 2982, 2957, 2924, 1640, 1611, 1438, 1322, 1286, 1167, 1131, 851

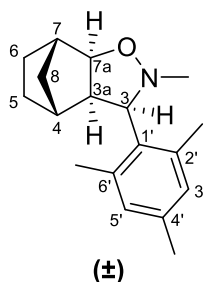
**MS (EI)** *m/z* (%) = 291 (76) [M]<sup>+</sup>, 212 (100), 171 (88)

**HRMS (EI)** 291.0923 (berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub><sup>32</sup>S: 291.0929)

**HPLC-Reinheit** 98 % (λ = 210 nm), 96 % (λ = 254 nm)



**(3*RS*,3*aRS*,4*RS*,7*SR*,7*aRS*)-3-Mesityl-2-methyloctahydro-4,7-methanobenzo[*d*]isoxazol**  
**(60)**

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NOM<sub>r</sub> = 271.40

150 mg (1.01 mmol) Trimethyloxoniumtetrafluoroborat werden unter Stickstoffatmosphäre in 5 mL trockenem Nitromethan gelöst. Ebenfalls unter Stickstoffatmosphäre wird diese Lösung zu 202 mg (0.791 mmol) 3-Mesityl-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahydro-4,7-methanobenzo[*d*]isoxazol (**SN-2**) zugegeben und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch DC-Kontrolle wird gezeigt, dass kein Edukt **SN-2** mehr vorhanden ist. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in 5 mL Dichlormethan gelöst. Unter Rühren werden 51.3 mg (1.36 mmol) pulverisiertes NaBH<sub>4</sub> zugegeben. Nach einer Stunde wird das überschüssige NaBH<sub>4</sub> abfiltriert. Das Filtrat wird auf Isolute aufgezogen und das Isoxazolidin **60** durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Diethylether 9:1) isoliert.

Ausbeute: 154 mg (72 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 76 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) = 6.84 (s, 1H, 5'-H), 6.83 (s, 1H, 3'-H), 4.21 (dt, *J*<sub>1</sub> = 6.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.4 Hz, 1H, 7*a*-H), 3.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, 3-H), 2.64 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 7.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.4 Hz, *J*<sub>3</sub> = 1.5 Hz, 1H, 3*a*-H), 2.55 (s, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 2.54 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.42 (dt, *J*<sub>1</sub> = 5.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.1 Hz, 1H, 7-H), 2.36 – 2.32 (m, 1H, 8-H), 2.33 (s, 3H, 6'-CH<sub>3</sub>), 2.26 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 1.81 – 1.76 (m, 1H, 4-H), 1.49 – 1.41 (m, 1H, 6-H), 1.35 – 1.26 (m, 1H, 5-H), 1.03 (br. d, *J* = 9.7 Hz, 1H, 8-H), 1.05 – 0.92 (m, 2H, 5-H, 6-H)

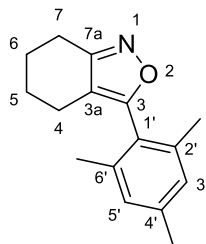
**<sup>13</sup>C-NMR**  
**(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) = 137.4 (C-2'), 136.9 (C-6'), 136.1 (C-4'), 131.7 (C-3'), 131.0 (C-1'), 129.4 (C-5'), 84.0 (C-7*a*), 75.0 (C-3), 56.2 (C-3*a*), 45.2 (N-CH<sub>3</sub>), 42.2 (C-7), 36.9 (C-4), 35.0 (C-8), 29.5 (C-5), 23.5 (C-6), 22.5 (2'-CH<sub>3</sub>), 21.6 (6'-CH<sub>3</sub>), 20.8 (4'-CH<sub>3</sub>)

**IR (Film)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2954, 2920, 2870, 1612, 1474, 1455, 1127, 1019, 850

**MS (EI)** *m/z* (%) = 271 (32) [M]<sup>+</sup>, 162 (100), 152 (25)

**HRMS (EI)** 171.1935 (berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO [M]<sup>+</sup>: 171.1931)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**3-Mesityl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[c]isoxazol (61)** $C_{16}H_{19}NO$  $M_r = 241.33$ 

500 mg (4.41 mmol) Cyclohexanonoxim werden unter Stickstoffatmosphäre in 16 mL trockenem THF gelöst und die Mischung im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Es werden 3.8 mL (9.5 mmol) *n*-BuLi (2.5 M in Hexan) zugetropft und 30 min im Eisbad sowie weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0 °C werden 390 mg (2.19 mmol) 2,4,6-Trimethylbenzoesäuremethylester, gelöst in 4 mL trockenem THF, zugetropft. Es wird eine weitere Stunde bei 0 °C und anschließend 15 h bei Raumtemperatur gerührt. 1.8 g  $H_2SO_4$  (96 %) werden mit 5 mL Wasser verdünnt, zugegeben und die Mischung eine Stunde bei 95 °C zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit 3 × 20 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $MgSO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 354 mg (67 %)

farbloses Öl

**$^1H$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 6.93 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 2.83 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H, 7-H), 2.32 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H, 4-H), 2.32 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>) 2.09 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.88 – 1.82 (m, 2H, 6-H), 1.77 – 1.70 (m, 2H, 5-H)

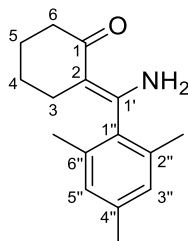
**$^{13}C$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 164.4 (C-3), 160.8 (C-7a), 139.7 (C-4'), 138.2 (C-2', C-6'), 128.3 (C-3', C-5'), 124.9 (C-1'), 112.8 (C-3a), 22.8 (C-5), 22.6 (C-6), 22.0 (C-7), 21.3 (4'-CH<sub>3</sub>), 19.8 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 19.6 (C-4)

**IR (Film)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2941, 2859, 1637, 1610, 1447, 1416, 1144, 1102, 851

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 241 (100) [ $M^+$ ], 173 (26), 147 (48), 119 (26), 91 (25)

**HRMS (EI)** 241.1465 (berechnet für  $C_{16}H_{19}NO$ : 241.1467)

**HPLC-Reinheit** 98 % ( $\lambda$  = 210 nm), 98 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**(Z)-2-(Amino(mesityl)methylen)cyclohexan-1-on (62)**C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NOM<sub>r</sub> = 243.35

Zu einer Lösung von 865 mg (3.58 mmol) 3-Mesityl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazol (**40**) in 25 mL Ethanol werden 1.5 g (27 mmol) KOH und 100 mg Palladium/Aktivkohle (10 %) gegeben und das Reaktionsgemisch unter Atmosphärendruck bei Raumtemperatur 60 h hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgur abfiltriert. Das Filtrat wird mit 50 mL Wasser versetzt, mit 2 M Salzsäure neutralisiert und mit 3 × 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 870 mg (&gt; 99 %)

hellgelbe Kristalle

**Schmelzpunkt:** 154 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) = 10.56 (s, 1H, NH), 6.89 (s, 2H, 3''-H, 5''-H), 4.92 (s, 1H, NH), 2.41 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, 6-H), 2.29 (s, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 2.19 (s, 6H, 2''-CH<sub>3</sub>, 6''-CH<sub>3</sub>), 1.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 3-H), 1.77 – 1.68 (m, 2H, 5-H), 1.59 – 1.51 (m, 2H, 4-H)

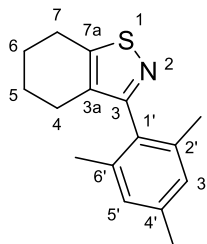
**<sup>13</sup>C-NMR**  
**(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) = 199.1 (C-1), 161.2 (C-1'), 138.2 (C-4''), 134.5 (C-2'', C-6''), 134.0 (C-1''), 128.5 (C-3'', C-5''), 102.1 (C-2), 38.8 (C-6), 26.4 (C-3), 24.1 (C-4), 23.3 (C-5), 21.2 (4''-CH<sub>3</sub>), 19.1 (2''-CH<sub>3</sub>, 6''-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3264, 3111, 2939, 2921, 1613, 1585, 1505, 1467, 1409, 1318, 1300, 128, 1159, 852, 696

**MS (EI)** *m/z* (%) = 243 (34) [M]<sup>+</sup>, 228 (100), 226 (16), 172 (19)

**HRMS (EI)** 243.1627 (berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO: 243.1623)

**HPLC-Reinheit** 97 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**3-Mesityl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isothiazol (63)** $C_{16}H_{19}NS$  $M_r = 257.40$ 

100 mg (0.411 mmol) (Z)-2-(Amino(mesityl)methylen)cyclohexan-1-on (**62**) werden zusammen mit 35 mg (0.42 mmol)  $NaHCO_3$  in 2 mL trockenem THF gelöst. Unter Rühren werden 150 mg (0.675 mmol) Phosphorpentasulfid zugegeben und bei Raumtemperatur 15 h gerührt. Anschließend werden 150 mg (0.610 mmol) p-Chloranil und 3 mL THF zugegeben und weitere 5 h gerührt. Die Lösung wird mit 30 mL Wasser versetzt und mit  $3 \times 30$  mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 106 mg (&gt;99 %)

gelbes Öl

**$^1H$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 6.89 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 2.94 (tt,  $J_1 = 6.3$  Hz,  $J_2 = 1.4$  Hz, 2H, 7-H), 2.31 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.24 (tt,  $J_1 = 6.1$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz, 2H, 4-H), 1.95 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.89 – 1.83 (m, 2H, 6-H), 1.78 – 1.71 (m, 2H, 5-H)

**$^{13}C$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 168.4 (C-3), 159.5 (C-7a), 137.8 (C-4'), 136.7 (C-2', C-6'), 132.8 (C-3a), 132.5 (C-1'), 128.2 (C-3', C-5'), 24.0 (C-7), 23.6 (C-4), 22.9 (C-6), 22.4 (C-5), 21.3 (4'-CH<sub>3</sub>), 19.7 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

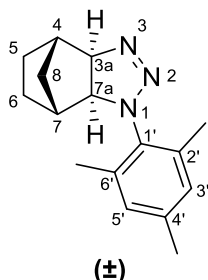
**IR (Film)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3019, 2934, 2861, 1612, 1448, 1378, 1311, 1215

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 257 (100) [ $M^+$ ], 256 (34), 242 (60), 224 (38)

**HRMS (EI)** 257.1226 (berechnet für  $C_{16}H_{19}N^{32}S$  [ $M^+$ ]: 257.1233)

**HPLC-Reinheit** > 99 % ( $\lambda = 210$  nm), > 99 % ( $\lambda = 254$  nm)

**(3a*RS*,4*SR*,7*RS*,7a*SR*)-1-Mesityl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-4,7-methanobenzo[*d*][1,2,3]triazol (66)**

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>M<sub>r</sub> = 255.37

117 mg (0.726 mmol) 2-Azido-1,3,5-trimethylbenzol und 108 mg (1.15 mmol) Norbornen werden in 2 mL Ethylacetat gelöst und drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 83 mg (45 %)

orange Kristalle

**Schmelzpunkt:** 64 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 6.93 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 4.59 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, 3a-H), 3.51 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, 7a-H), 2.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, 4-H), 2.36 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, 7-H), 2.30 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.21 (s, 6H, 2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.65 – 1.56 (m, 1H, 5-H), 1.52 – 1.43 (m, 2H, 6-H, 8-H), 1.33 (dddd, *J*<sub>1</sub> = 12.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9.0 Hz, *J*<sub>3</sub> = 4.1 Hz, *J*<sub>4</sub> = 2.2 Hz, 1H, 5-H), 1.27 (br. d, *J* = 10.5 Hz, 1H, 8-H), 1.11 (dddd, *J*<sub>1</sub> = 12.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9.0 Hz, *J*<sub>3</sub> = 4.5 Hz, *J*<sub>4</sub> = 2.4 Hz, 1H, 6-H)

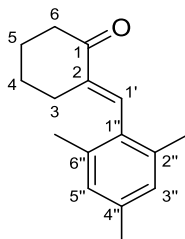
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 138.4 (C-4'), 137.4 (C-2', C-6'), 135.7 (C-1'), 129.6 (C-3', C-5'), 86.5 (C-3a), 65.1 (C-7a), 41.8 (C-7), 41.6 (C-4), 33.0 (C-8), 26.1 (C-5), 25.0 (C-6), 21.1 (4'-CH<sub>3</sub>), 18.6 (2'-CH<sub>3</sub>, 6'-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2954, 2927, 2872, 1607, 1487, 1464, 1089, 989, 910, 852

**MS (EI)** *m/z* (%) = 255 (0.4) [M]<sup>+</sup>, 227 (31), 198 (100), 146 (92), 135 (40), 93 (39), 91 (41)

**HRMS (EI)** 255.1733 (berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 255.1730)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), 98 % (λ = 254 nm)

**(E)-2-(2,4,6-Trimethylbenzyliden)cyclohexan-1-on (67)**C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>OM<sub>r</sub> = 228.34

Eine Mischung aus 0.70 mL (6.8 mmol) Cyclohexanon, 504 mg (3.40 mmol) Mesitaldehyd und 205 mg (5.13 mmol) NaOH in 3.5 mL Wasser werden bei 100 °C 40 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird mit 2 M HCl neutralisiert und mit 3 × 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 151 mg (19 %)

hellgelbes Öl

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.35 (s, 1H, 1'-H), 6.87 (s, 2H, 3''-H, 5''-H), 2.54 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, 6-H), 2.29 (s, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 2.24 (td, *J*<sub>1</sub> = 6.5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.0 Hz, 2H, 3-H), 2.12 (s, 6H, 2''-CH<sub>3</sub>, 6''-CH<sub>3</sub>), 1.95 – 1.88 (m, 2H, 5-H), 1.71 – 1.65 (m, 2H, 4-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 201.6 (C-1), 139.3 (C-2), 137.1 (C-4''), 135.7 (C-2'', C-6''), 134.9 (C-1'), 132.2 (C-1''), 128.2 (C-3'', C-5''), 40.8 (C-6), 28.4 (C-3), 24.0 (C-4), 24.0 (C-5), 21.1 (4''-CH<sub>3</sub>), 20.2 (2''-CH<sub>3</sub>, 6''-CH<sub>3</sub>)

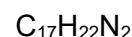
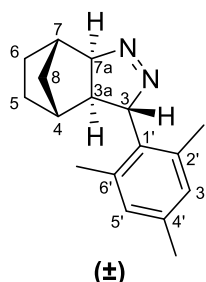
**IR (Film)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2940, 2863, 1689, 1616, 1450, 1267, 1255, 1235, 1138, 851

**MS (EI)** *m/z* (%) = 228 (80) [M]<sup>+</sup>, 213 (100)

**HRMS (EI)** 228.1508 (berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O: 228.1514)

**HPLC-Reinheit** 82 % (λ = 210 nm), 87 % (λ = 254 nm)

**(3*RS*,3*aRS*,4*SR*,7*RS*,7*aSR*)-3-Mesityl-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahydro-3*H*-4,7-methanoindazol**  
**(73)**



$$M_r = 254.38$$

1.50 g (8.05 mmol) *p*-Toluolsulfonylhydrazid werden in 3.5 ml Eisessig gelöst, 1.00 g (6.75 mmol) Mesitaldehyd zugegeben und die Mischung 3 h zum Rückfluss erhitzt. Der bei Abkühlen ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Trocknung im Vakuum liefert 1.93 g (6.10 mmol) Mesitaldehydtosylhydrazon.

Ohne weitere Aufarbeitung werden 1.00 g (3.16 mmol) des Niederschlags in 50 mL Toluol suspendiert und zu einer Lösung aus 1.1 g (4.8 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid in 50 mL 14 %iger Natronlauge gegeben. Die Mischung wird 15 min bei 90 °C gerührt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit 3 × 30 mL Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum auf 6 mL eingengt.

2.0 mL dieser Aryldiazomethan-Lösung werden ohne weitere Aufreinigung mit 400 mg (4.25 mmol) Norbornen versetzt, 15 h bei Raumtemperatur gerührt und das Pyrazolin **73** durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1) isoliert.

Ausbeute: 63 mg (24 %)

hellbeige Kristalle

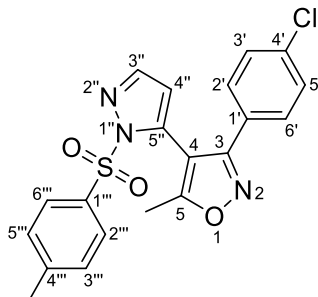
**Schmelzpunkt:** 56 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) = 6.87 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 5.23 (dd,  $J_1 = 5.1$  Hz,  $J_2 = 3.4$  Hz, 1H, 3-H), 4.87 (dd,  $J_1 = 7.3$  Hz,  $J_2 = 3.4$  Hz, 1H, 7*a*-H), 2.98 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H, 7-H), 2.27 (s, 3H, 4'- $\text{CH}_3$ ), 2.22 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, 4-H), 2.15 (s, 6H, 2'- $\text{CH}_3$ , 6'- $\text{CH}_3$ ), 1.81 (ddd,  $J_1 = 7.1$  Hz,  $J_2 = 5.1$  Hz,  $J_3 = 1.6$  Hz, 1H, 3*a*-H), 1.72 – 1.61 (m, 1H, 6-H), 1.56 – 1.46 (m, 1H, 5-H), 1.46 – 1.36 (m, 1H, 6-H), 1.21 – 1.12 (m, 1H, 5-H), 1.11 (br. d,  $J = 10.8$  Hz, 1H, 8-H), 0.83 (br. d,  $J = 10.8$  Hz, 1H, 8-H)

<b><sup>13</sup>C-NMR</b> <b>(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)</b>	δ (ppm) = 137.5 (C-4'), 136.7 (C-2', C-6'), 132.7 (C-1'), 130.3 (C-3', C-5'), 99.7 (C-7a), 95.2 (C-3), 46.3 (C-3a), 41.5 (C-4), 39.9 (C-7), 32.4 (C-8), 27.9 (C-5), 26.5 (C-6), 20.9 (4'-CH <sub>3</sub> ), 20.5 (2'-CH <sub>3</sub> , 6'-CH <sub>3</sub> )
<b>IR (ATR)</b>	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3007, 2982, 2950, 2872, 1609, 1547, 1481, 1459, 1294, 1225, 1033, 849
<b>HRMS (ESI)</b>	255.1857 (berechnet für C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> <sup>+</sup> [M+H] <sup>+</sup> : 255.1856)
<b>HPLC-Reinheit</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)



## 6.3.2 SF-11 und SF-11 Analoga

3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1-tosyl-1*H*-pyrazol-5-yl)isoxazol (SF-11<sup>[40]</sup>)

$$M_r = 413.88$$

Die Darstellung von **SF-11** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 56 mg (0.22 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**79**) und 55 mg (0.29 mmol) Tosylchlorid. Durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Diethylether 1:2) werden die Isomere 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1-tosyl-1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**80**) und 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1-tosyl-1*H*-pyrazol-5-yl)isoxazol (**SF-11**) getrennt.

Ausbeute: 21 mg (24 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 158 °C

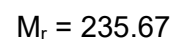
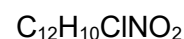
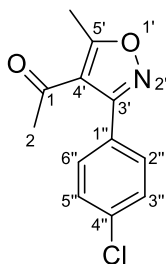
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.84 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, 3''-H), 7.50 – 7.46 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.18 – 7.12 (m, 4H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H), 7.12 – 7.08 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.40 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, 4''-H), 2.34 (s, 3H, 4'''-CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 170.5 (C-5), 159.7 (C-3), 146.2 (C-4'''), 143.6 (C-3''), 136.0 (C-4'), 135.0 (C-5'), 134.1 (C-1'''), 129.9 (C-3''', C-5'''), 128.9 (C-2', C-6'), 128.6 (C-3', C-5'), 128.2 (C-2''', C-6'''), 127.3 (C-1'), 113.4 (C-4''), 104.1 (C-4), 21.8 (4'''-CH<sub>3</sub>), 11.8 (5-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3436, 3127, 3096, 2923, 2853, 1638, 1595, 1452, 1415, 1390, 1288, 1270, 1234, 1195, 1174, 1140, 1125, 1089, 914, 843, 809, 797

**HRMS (ESI)** 414.0678 (berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>17</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 414.0674)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**1-(3-(4-Chlorphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl)ethan-1-on (75)**

408 mg (2.15 mmol) 4-Chlor-*N*-hydroxybenzimidoylchlorid und 337 mg (3.37 mmol) Acetylaceton werden in 1.5 mL Ethanol gelöst. Unter Rühren werden langsam 392 mg (3.87 mmol) Triethylamin zugetropft und die Mischung 15 h bei 50 °C gerührt. Anschließend werden 30 mL Wasser zugesetzt, mit 3 × 30 mL Ethylacetat extrahiert und mit 30 mL Brine gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 394 mg (78 %)

blassgelbe Kristalle

**Schmelzpunkt:** 57 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   $\delta$  (ppm) = 7.48 – 7.46 (m, 4H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 2.71 (s, 3H, 5'-CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 3H, 2-H)

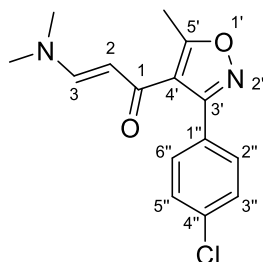
**$^{13}\text{C-NMR}$**   $\delta$  (ppm) = 192.9 (C-1), 174.9 (C-5'), 161.2 (C-3'), 136.5 (C-4''), 130.6 (C-2'', C-6''), 129.1 (C-3'', C-5''), 127.5 (C-1''), 117.4 (C-4'), 30.8 (C-2), 13.9 (5'-CH<sub>3</sub>)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3089, 3061, 3013, 2980, 2927, 1679, 1577, 1562, 1417, 1361, 1305, 1145, 1091, 1017, 977, 849

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 237 (27) [ $^{37}\text{Cl}$ ]  $\text{M}^+$ , 235 (81) [ $^{35}\text{Cl}$ ]  $\text{M}^+$ , 193 (48), 180 (31), 178 (100), 43 (84)

**HRMS (EI)** 235.0396 (berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}^{35}\text{ClNO}_2$ : 235.0400)

**HPLC-Reinheit** > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**(E)-1-(3-(4-Chlorphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl)-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-on (76)** $C_{15}H_{15}ClN_2O_2$  $M_r = 290.75$ 

2.23 g (9.46 mmol) 1-(3-(4-Chlorphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl)ethan-1-on (**75**) werden in 7.0 mL (53 mmol) *N,N*-Dimethylformamid-dimethylacetal (DMF-DMA) gelöst und bei 35 °C 36 h gerührt. Nach Abkühlen wird der Ansatz mit 50 mL Wasser versetzt und mit 3 × 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:3 + 10 % Triethylamin) gereinigt.

Ausbeute: 832 mg (30 %)

blassgelbe Kristalle

**Schmelzpunkt:** 83 °C

**$^1H$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 7.62 – 7.58 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.58 – 7.43 (m, 1H, 3-H),  
**(400 MHz,  $CDCl_3$ )** 7.41 – 7.37 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 4.94 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H, 2-H), 3.06 (s, 3H, N- $CH_3$ ), 2.62 (s, 3H, N- $CH_3$ ), 2.61 (s, 3H, 5'- $CH_3$ )

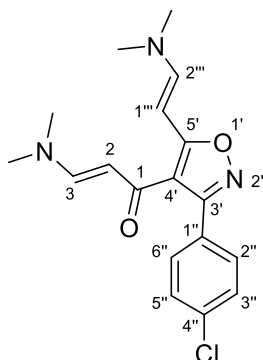
**$^{13}C$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 183.3 (C-1), 171.3 (C-5'), 160.4 (C-3'), 154.0 (C-3), 135.8  
**(101 MHz,  $CDCl_3$ )** (C-4''), 130.4 (C-2'', C-6''), 128.7 (C-3'', C-5''), 128.0 (C-1''), 117.8 (C-4'), 97.4 (C-2), 45.2 (N- $CH_3$ ), 37.2 (N- $CH_3$ ), 12.9 (5'- $CH_3$ )

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3074, 3026, 2997, 2921, 2819, 1638, 1582, 1567, 1539, 1502, 1436, 1408, 1360, 1275, 1122, 1051, 1006, 889, 793

**HRMS (ESI)** 291.0895 (berechnet für  $C_{15}H_{16}^{35}ClN_2O_2^+$   $[M+H]^+$ : 291.0895)

**HPLC-Reinheit** nicht bestimmt da instabil

**(E)-1-(3-(4-Chlorphenyl)-5-((E)-2-(dimethylamino)vinyl)isoxazol-4-yl)-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-on (77)**



$$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$$

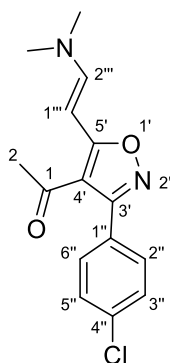
$$M_r = 345.83$$

274 mg (1.16 mmol) 1-(3-(4-Chlorphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl)ethan-1-on (**75**) werden in 1.2 mL (8.4 mmol) DMF-DMA gelöst und 15 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen werden das Monoaddukt **76** und das Diaddukt **77** durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:3 + 10 % Triethylamin) getrennt und gereinigt.

Ausbeute: 150 mg (37 %)

zähflüssiges schwarzes Öl

<b><sup>1</sup>H-NMR</b> <b>(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)</b>	$\delta$ (ppm) = 7.55 – 7.52 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.50 (d, $J$ = 12.5 Hz, 1H, 3-H), 7.43 (d, $J$ = 13.6 Hz, 1H, 2'''-H), 7.40 – 7.37 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 5.79 (d, $J$ = 13.6 Hz, 1H, 1'''-H), 4.78 (d, $J$ = 12.5 Hz, 1H, 2-H), 2.99 (s, 3H, 3-N-CH <sub>3</sub> ), 2.95 (s, 6H, 2'''-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.45 (s, 3H, 3-N-CH <sub>3</sub> )
<b><sup>13</sup>C-NMR</b> <b>(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)</b>	$\delta$ (ppm) = 183.4 (C-1), 173.2 (C-5'), 160.8 (C-3'), 152.2 (C-3), 147.4 (C-2'''), 135.3 (C-4''), 130.9 (C-2'', C-6''), 129.3 (C-1''), 128.5 (C-3'', C-5''), 110.1 (C-4'), 97.5 (C-2), 83.4 (C-1'''), 44.9 (3-N-CH <sub>3</sub> ), 40.8 (2'''-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 36.8 (3-N-CH <sub>3</sub> )
<b>IR (Film)</b>	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3019, 2808, 1639, 1619, 1601, 1544, 1416, 1386, 1215, 1093
<b>MS (EI)</b>	$m/z$ (%) = 347 (34) [( <sup>37</sup> Cl) M] <sup>+</sup> , 345 (100) [( <sup>35</sup> Cl) M] <sup>+</sup> , 301 (24), 98 (73)
<b>HRMS (EI)</b>	345.1234 (berechnet für C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> <sup>35</sup> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 345.1244)
<b>HPLC-Reinheit</b>	nicht bestimmt da instabil

**(E)-1-(3-(4-Chlorphenyl)-5-(2-(dimethylamino)vinyl)isoxazol-4-yl)ethan-1-on (78)**C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>M<sub>r</sub> = 290.75

2.23 g (9.46 mmol) 1-(3-(4-Chlorphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl)ethan-1-on (**75**) werden in 7.0 mL (53 mmol) DMF-DMA gelöst und bei 35 °C 36 h gerührt. Nach Abkühlen wird der Ansatz mit 50 mL Wasser versetzt und mit 3 × 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:3 + 10 % Triethylamin) in die beiden Isomere **76** und **78** getrennt und gereinigt.

Ausbeute: 143 mg (5.2 %)

gelbe Kristalle

**Schmelzpunkt:** 139 °C

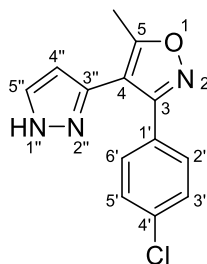
**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 7.76 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, 2'''-H), 7.60 – 7.53 (m, 4H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 5.69 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, 1'''-H), 3.26 – 2.76 (m, 6H, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.92 (s, 3H, 2-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 190.5 (C-1), 174.1 (C-5'), 160.9 (C-3'), 150.1 (C-2'''), 134.4 (C-4''), 131.1 (C-2'', C-6''), 128.9 (C-1''), 128.5 (C-3'', C-5''), 108.3 (C-4'), 81.0 (C-1'''), 44.2 (N-CH<sub>3</sub>), 36.6 (N-CH<sub>3</sub>), 30.3 (C-2)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3427, 3100, 2998, 2909, 1644, 1534, 1477, 1417, 1386, 1365, 1239, 1148, 1112, 1087, 836, 791

**HRMS (ESI)** 291.0896 (berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>16</sub><sup>35</sup>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 291.0895)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (79)**C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>OM<sub>r</sub> = 259.69

76 mg (0.26 mmol) (*E*)-1-(3-(4-Chlorphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl)-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-on (**76**) werden in 3 mL Ethanol gelöst. Bei -20 °C werden unter Rühren 0.2 mL (6 mmol) Hydrazinhydrat zugetropft, noch 2 h bei -20 °C gehalten und dann über 15 h langsam auf RT erwärmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:2) gereinigt.

Ausbeute: 68 mg (&gt; 99 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 135 °C

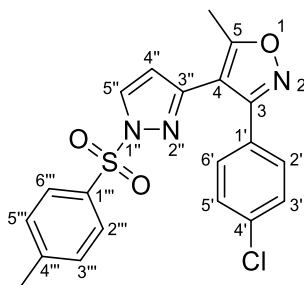
**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 13.05 (s, 1H, 1''-H), 7.80 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, 5''-H), 7.58 – 7.54 (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.54 – 7.48 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.13 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, 4''-H), 2.52 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 167.8 (C-5), 160.0 (C-3), 140.2 (C-3''), 134.4 (C-4'), 130.2 (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (C-2', C-6'), 129.4 (C-5''), 128.6 (C-3', C-5'), 128.0 (C-1'), 109.3 (C-4), 104.8 (C-4''), 11.8 (5-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3266, 3146, 3121, 3069, 3056, 2964, 2927, 1636, 1524, 1503, 1480, 1472, 1454, 1412, 1337, 1288, 1246, 1181, 1095, 1088, 1039, 941, 932, 925, 910, 841, 794, 783

**HRMS (ESI)** 260.0586 (berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>11</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 260.0585)  
258.0441 (berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>9</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sup>-</sup> [M-H]<sup>-</sup>: 258.0440)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1-tosyl-1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (80)**C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SM<sub>r</sub> = 413.88

Die Darstellung von **80** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 56 mg (0.22 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**79**) und 55 mg (0.29 mmol) Tosylchlorid. Durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Diethylether 1:2) werden die Isomere 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1-tosyl-1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**80**) und 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1-tosyl-1*H*-pyrazol-5-yl)isoxazol (**SF-11**) getrennt.

Ausbeute: 67 mg (75 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 134 °C

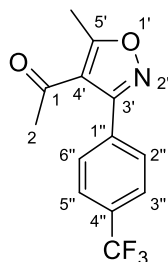
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8.08 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 5''-H), 7.92 – 7.86 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.39 – 7.36 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.36 – 7.33 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.30 – 7.22 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.12 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 4''-H), 2.51 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.47 (s, 3H, 4'''-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 169.5 (C-5), 160.5 (C-3), 147.9 (C-3''), 146.3 (C-4'''), 135.9 (C-4'), 133.9 (C-1'''), 132.0 (C-5''), 130.2 (C-2', C-6'), 130.1 (C-3''', C-5'''), 128.8 (C-3', C-5'), 128.4 (C-2''', C-6'''), 127.4 (C-1'), 109.0 (C-4''), 107.9 (C-4), 21.9 (4'''-CH<sub>3</sub>), 12.5 (5-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3435, 3141, 3125, 3040, 2920, 1640, 1476, 1372, 1316, 1190, 1180, 1158, 1093, 1047, 1013, 929, 834, 817, 779

**HRMS (ESI)** 414.0676 (berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>17</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 414.0674)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**1-(5-Methyl-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol-4-yl)ethan-1-on (81)** $C_{13}H_{10}F_3NO_2$  $M_r = 269.22$ 

2.6 g (11 mmol) *N*-Hydroxy-4-(trifluormethyl)benzimidoylchlorid und 2.0 g (20 mmol) Acetylaceton werden in 7 mL Ethanol gelöst. Unter Rühren werden langsam 2.0 g (20 mmol) Triethylamin zugetropft und die Mischung 20 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wird der Alkohol am Rotationsverdampfer entfernt, 150 mL Ethylacetat zugesetzt und mit 3 × 100 mL Brine gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 49:1) gereinigt.

Ausbeute: 907 mg (31 %)

gelbes Öl

**$^1H$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 7.77 – 7.73 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.68 – 7.64 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 2.74 (s, 3H, 5'-CH<sub>3</sub>), 2.17 (s, 3H, 2-H)

**$^{13}C$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 192.5 (C-1), 175.0 (C-5'), 161.1 (C-3'), 132.8 (q,  $J$  = 1.1 Hz, C-1''), 132.25 (q,  $J$  = 32.8 Hz, C-4''), 129.8 (C-2'', C-6''), 125.7 (q,  $J$  = 3.8 Hz, C-3'', C-5''), 123.9 (q,  $J$  = 272.0 Hz, CF<sub>3</sub>), 117.4 (C-4'), 30.9 (C-2), 14.0 (5'-CH<sub>3</sub>)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1685, 1574, 1430, 1328, 1171, 1130, 1067, 849

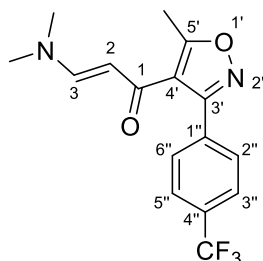
**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 269 (61) [ $M^+$ ], 254 (18), 227 (20), 212 (92), 145 (15), 85 (35), 83 (53), 43 (100)

**HRMS (EI)** 269.0659 (berechnet für  $C_{13}H_{10}F_3NO_2$  [ $M^+$ ]:269.0658)

**HPLC-Reinheit** 99 % ( $\lambda$  = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)



**(*E*)-3-(Dimethylamino)-1-(5-methyl-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol-4-yl)prop-2-en-1-on (83)**



$C_{16}H_{15}F_3N_2O_2$

$M_r = 324.30$

0.50 g (1.9 mmol) 1-(5-Methyl-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol-4-yl)ethan-1-on (**81**) werden 1.5 mL (11 mmol) DMF-DMA gelöst und bei 35 °C 40 h gerührt. Nach Abkühlen wird der Ansatz mit 50 mL Wasser versetzt und mit 3 × 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:3) in die Isomere (*E*)-3-(Dimethylamino)-1-(5-methyl-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol-4-yl)prop-2-en-1-on (**83**) und (*E*)-1-(5-(2-(Dimethylamino)vinyl)-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol-4-yl)ethan-1-on (**84**) getrennt.

Ausbeute: 206 mg (33 %)

gelbes Öl

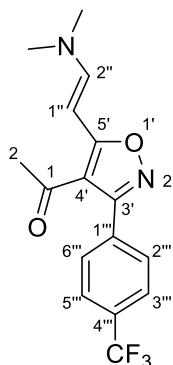
**$^1H$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 7.82 – 7.76 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.70 – 7.65 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.62 – 7.45 (m, 1H, 3-H), 4.90 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H, 2-H), 3.06 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.63 (s, 3H, 5'-CH<sub>3</sub>), 2.60 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>)  
(400 MHz,  $CDCl_3$ )

**$^{13}C$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 183.0 (C-1), 171.4 (C-5'), 160.3 (C-3'), 154.0 (C-3), 133.3 (C-1''), 131.6 (q,  $J = 32.8$  Hz, C-4''), 129.5 (C-2'', C-6''), 125.4 (q,  $J = 3.8$  Hz, C-3'', C-5''), 124.0 (q,  $J = 272.2$  Hz, CF<sub>3</sub>), 118.0 (C-4'), 97.2 (C-2), 45.2 (N-CH<sub>3</sub>), 37.1 (N-CH<sub>3</sub>), 12.9 (5'-CH<sub>3</sub>)  
(101 MHz,  $CDCl_3$ )

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 324 (50) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 307 (24), 98 (48), 43 (100)

**HRMS (EI)** 324.1078 (berechnet für  $C_{16}H_{15}F_3N_2O_2$  [ $M$ ]<sup>+</sup>: 324.1080)

**(*E*)-1-(5-(2-(Dimethylamino)vinyl)-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol-4-yl)ethan-1-on**  
**(84)**


 $C_{16}H_{15}F_3N_2O_2$ 
 $M_r = 324.30$ 

0.50 g (1.9 mmol) 1-(5-Methyl-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol-4-yl)ethan-1-on (**81**) werden 1.5 mL (11 mmol) DMF-DMA gelöst und bei 35 °C 40 h gerührt. Nach Abkühlen wird der Ansatz mit 50 mL Wasser versetzt und mit 3 × 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:3) in die Isomere (*E*)-3-(Dimethylamino)-1-(5-methyl-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol-4-yl)prop-2-en-1-on (**83**) und (*E*)-1-(5-(2-(Dimethylamino)vinyl)-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol-4-yl)ethan-1-on (**84**) getrennt.

Ausbeute: 77 mg (13 %)

beigefarbener Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR**  $\delta$  (ppm) = 7.76 – 7.71 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.67 – 7.61 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.62 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 1H, 2''-H), 5.85 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 1H, 1''-H), 3.04 (s, 6H, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.96 (s, 3H, 2-H)

**<sup>13</sup>C-NMR**  $\delta$  (ppm) = 191.9 (C-1), 175.0 (C-5'), 161.4 (C-3'), 150.0 (C-2''), 134.3 (C-1'''), 131.8 (q,  $J$  = 32.7 Hz, C-4'''), 129.9 (C-2''', C-6'''), 125.6 (q,  $J$  = 3.8 Hz, C-3''', C-5'''), 124.0 (q,  $J$  = 272.4 Hz, CF<sub>3</sub>), 109.6 (C-4'), 82.7 (C-1''), 45.2 (N-CH<sub>3</sub>), 37.3 (N-CH<sub>3</sub>), 30.7 (C-2)

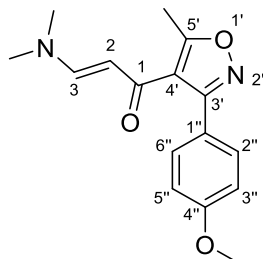
**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3014, 2995, 2914, 2850, 2816, 1652, 1612, 1531, 1433, 1417, 1385, 1364, 1325, 1239, 1169, 1150, 1110, 1065, 846, 795

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 324 (81) [M]<sup>+</sup>, 98 (100), 85 (72), 83 (96)

**HRMS (EI)** 324.1077 (berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 324.1080)

**HPLC-Reinheit** 93 % ( $\lambda$  = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**(*E*)-3-(Dimethylamino)-1-(3-(4-methoxyphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl)prop-2-en-1-on**  
**(85)**



$C_{16}H_{18}N_2O_3$

$M_r = 286.33$

0.50 g (2.2 mmol) 1-(3-(4-Methoxyphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl)ethan-1-on (**82**) werden in 1.7 mL (13 mmol) DMF-DMA gelöst und bei 40 °C 36 h gerührt. Nach Abkühlen wird der Ansatz mit 50 mL Wasser versetzt und mit 3 × 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:3 + 10 % Triethylamin) in die Isomere (*E*)-3-(Dimethylamino)-1-(3-(4-methoxyphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl)prop-2-en-1-on (**85**) und (*E*)-1-(5-(2-(Dimethylamino)vinyl)-3-(4-methoxyphenyl)isoxazol-4-yl)ethan-1-on (**86**) getrennt.

Ausbeute: 232 mg (37 %)

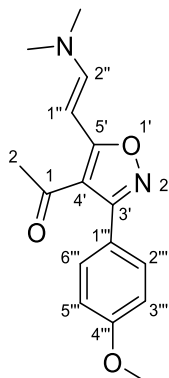
gelbes Öl

**$^1H$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 7.54 – 7.48 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.48 – 7.32 (m, 1H, 3-H),  
**(400 MHz,  $CDCl_3$ )** 6.88 – 6.82 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 4.92 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H, 2-H), 3.74 (s, 3H, O- $CH_3$ ), 2.94 (s, 3H, N- $CH_3$ ), 2.56 (s, 3H, N- $CH_3$ ), 2.51 (s, 3H, 5'- $CH_3$ )

**$^{13}C$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 183.5 (C-1), 170.7 (C-5'), 160.7 (C-3'), 160.6 (C-4''), 153.7  
**(101 MHz,  $CDCl_3$ )** (C-3), 130.2 (C-2'', C-6''), 121.5 (C-1''), 117.4 (C-4'), 113.7 (C-3'', C-5''), 97.3 (C-2), 55.2 (O- $CH_3$ ), 44.9 (N- $CH_3$ ), 36.9 (N- $CH_3$ ), 12.6 (5'- $CH_3$ )

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 286 (15) [ $M$ ] $^+$ , 98 (29), 43 (100)

**HRMS (EI)** 286.1311 (berechnet für  $C_{16}H_{18}N_2O_3$  [ $M$ ] $^+$ : 286.1312)

**(E)-1-(5-(2-(Dimethylamino)vinyl)-3-(4-methoxyphenyl)isoxazol-4-yl)ethan-1-on (86)** $C_{16}H_{18}N_2O_3$  $M_r = 286.33$ 

0.50 g (2.2 mmol) 1-(3-(4-Methoxyphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl)ethan-1-on (**82**) werden in 1.7 mL (13 mmol) DMF-DMA gelöst und bei 40 °C 36 h gerührt. Nach Abkühlen wird der Ansatz mit 50 mL Wasser versetzt und mit 3 × 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:3 + 10 % Triethylamin) in die Isomere (E)-3-(Dimethylamino)-1-(3-(4-methoxyphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl)prop-2-en-1-on (**85**) und (E)-1-(5-(2-(Dimethylamino)vinyl)-3-(4-methoxyphenyl)isoxazol-4-yl)ethan-1-on (**86**) getrennt.

Ausbeute: 46 mg (7.3 %)

beigefarbener Feststoff

**Schmelzpunkt:** 169 °C

**$^1H$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 7.59 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H, 2''-H), 7.51 – 7.32 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.11 – 6.85 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 5.87 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H, 1''-H), 3.84 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.01 (s, 6H, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.94 (s, 3H, 2-H)

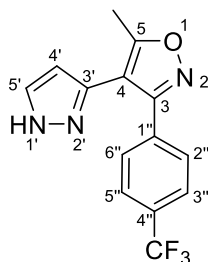
**$^{13}C$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 192.9 (C-1), 174.6 (C-5'), 162.2 (C-3'), 160.7 (C-4'''), 149.6 (C-2''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 122.4 (C-1'''), 114.1 (C-3''', C-5'''), 110.0 (C-4'), 83.0 (C-1''), 55.4 (O-CH<sub>3</sub>), 44.1 (N-CH<sub>3</sub>), 37.5 (N-CH<sub>3</sub>), 30.5 (C-2)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3099, 3010, 2941, 2913, 2842, 2815, 1652, 1616, 1536, 1428, 1417, 1387, 1247, 1110, 832, 800

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 286 (35) [ $M^+$ ], 98 (65), 85 (67), 83 (100)

**HRMS (EI)** 286.1307 (berechnet für  $C_{16}H_{18}N_2O_3$  [ $M^+$ ]: 286.1312)

**HPLC-Reinheit** > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**5-Methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol (87)**C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OM<sub>r</sub> = 293.25

0.19 g (0.59 mmol) (*E*)-3-(Dimethylamino)-1-(5-methyl-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol-4-yl)prop-2-en-1-on (**83**) werden in 6 mL Ethanol gelöst. Bei -20 °C werden unter Rühren 0.47 mL (9.7 mmol) Hydrazinhydrat zugetropft, noch 2 h bei -20 °C gehalten und dann über 21 h langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 163 mg (94 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 137 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.69 – 7.63 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.63 – 7.57 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 5'-H), 6.17 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 4'-H), 2.53 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>)

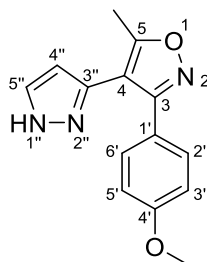
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 168.8 (C-5), 160.3 (C-3), 140.0 (C-3'), 132.8 (C-1''), 131.6 (q, *J* = 32.5 Hz, C-4''), 131.3 (C-5'), 128.9 (C-2'', C-6''), 125.5 (q, *J* = 3.8 Hz, C-3'', C-5''), 124.0 (q, *J* = 272 Hz, CF<sub>3</sub>), 108.5 (C-4), 106.1 (C-4'), 12.0 (5-CH<sub>3</sub>)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3276, 3235, 3067, 3015, 2937, 2925, 1324, 1171, 1136, 1110, 1064, 919, 854, 768

**MS (EI)** *m/z* (%) = 293 (84) [M]<sup>+</sup>, 251 (63), 85 (64), 83 (100)

**HRMS (EI)** 293.0762 (berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O [M]<sup>+</sup>: 293.0770)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**3-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (88)**C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>M<sub>r</sub> = 255.28

0.14 g (0.49 mmol) (*E*)-3-(Dimethylamino)-1-(3-(4-methoxyphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl)prop-2-en-1-on (**85**) werden in 5.4 mL Ethanol gelöst. Bei -20 °C werden unter Rühren 0.38 mL (7.8 mmol) Hydrazinhydrat zugetropft, noch 2 h bei -20 °C gehalten und dann über 18 h langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:2) gereinigt.

Ausbeute: 125 mg (&gt; 99 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 157 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 7.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 5''-H), 7.48 – 7.43 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 6.90 – 6.85 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 4''-H), 3.80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.50 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>)

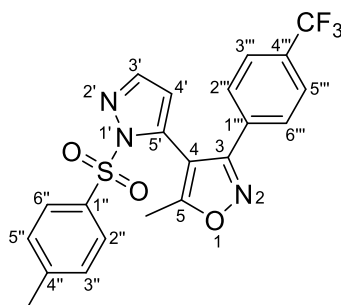
**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 168.1 (C-5), 161.0 (C-3), 160.8 (C-4'), 139.6 (C-3''), 132.4 (C-5''), 129.9 (C-2', C-6'), 121.4 (C-1'), 114.1 (C-3', C-5'), 107.9 (C-4), 106.0 (C-4''), 55.4 (O-CH<sub>3</sub>), 12.1 (5-CH<sub>3</sub>)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3250, 3041, 3014, 2951, 2925, 1607, 1523, 1459, 1250, 1191, 1020, 838, 772

**MS (EI)** *m/z* (%) = 255 (100) [M]<sup>+</sup>, 213 (65), 198 (31)

**HRMS (EI)** 255.1002 (berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 255.1002)

**HPLC-Reinheit** 99 % (λ = 210 nm), 99 % (λ = 254 nm)

**5-Methyl-4-(1-tosyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol (89)** $C_{21}H_{16}F_3N_3O_3S$  $M_r = 447.43$ 

Die Darstellung von **89** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 115 mg (0.39 mmol) 5-Methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol (**87**) und 79 mg (0.41 mmol) Tosylchlorid. Durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 3:1) werden die Isomere 5-Methyl-4-(1-tosyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol (**90**) und 5-Methyl-4-(1-tosyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol (**89**) getrennt.

Ausbeute: 56 mg (32 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 161 °C

**$^1H$ -NMR**  
(500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.85 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H, 3'-H), 7.49 – 7.45 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.45 – 7.42 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.38 – 7.34 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.10 – 7.05 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 6.42 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H, 4'-H), 2.31 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>)

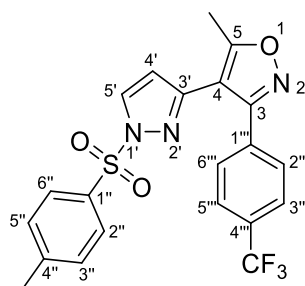
**$^{13}C$ -NMR**  
(126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 170.8 (C-5), 159.6 (C-3), 146.2 (C-4''), 143.7 (C-3'), 134.7 (C-5'), 134.0 (C-1''), 132.3 (C-1'''), 131.6 (q,  $J$  = 32.6 Hz, C-4'''), 129.9 (C-3'', C-5''), 128.1 (C-2'', C-6''), 127.6 (C-2''', C-6'''), 125.6 (q,  $J$  = 3.8 Hz, C-3''', C-5'''), 123.9 (q,  $J$  = 272.3 Hz, CF<sub>3</sub>), 113.4 (C-4'), 104.2 (C-4), 21.6 (4''-CH<sub>3</sub>), 11.8 (5-CH<sub>3</sub>)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3150, 2980, 2924, 1382, 1324, 1196, 1173, 1147, 1120, 1066, 851, 811, 667, 588

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 447 (42) [ $M^+$ ], 383 (34), 289 (100), 262 (69), 249 (31), 91 (76)

**HRMS (EI)** 447.0863 (berechnet für  $C_{21}H_{16}F_3N_3O_3S$  [ $M^+$ ]: 447.0859)

**HPLC-Reinheit** 99 % ( $\lambda$  = 210 nm), 98 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**5-Methyl-4-(1-tosyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol (90)**C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SM<sub>r</sub> = 447.43

Die Darstellung von **90** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 115 mg (0.39 mmol) 5-Methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol (**87**) und 79 mg (0.41 mmol) Tosylchlorid. Durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 3:1) werden die Isomere 5-Methyl-4-(1-tosyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol (**90**) und 5-Methyl-4-(1-tosyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-(4-(trifluormethyl)phenyl)isoxazol (**89**) getrennt.

Ausbeute: 90 mg (52 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 139 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8.11 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 5'-H), 7.90 – 7.87 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.60 – 7.56 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.55 – 7.51 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.38 – 7.32 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 6.13 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 4'-H), 2.53 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.46 (s, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR**  
(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 169.8 (C-5), 160.3 (C-3), 147.7 (C-3'), 146.4 (C-4''), 133.9 (C-1''), 132.5 (C-1'''), 132.1 (C-5'), 131.6 (q, *J* = 32.6 Hz, C-4'''), 130.2 (C-3'', C-5''), 129.2 (C-2''', C-6'''), 128.4 (C-2'', C-6''), 125.5 (q, *J* = 3.8 Hz, C-3''', C-5'''), 124.0 (q, *J* = 272.4 Hz, CF<sub>3</sub>), 109.0 (C-4'), 108.0 (C-4), 21.8 (4''-CH<sub>3</sub>), 12.4 (5-CH<sub>3</sub>)

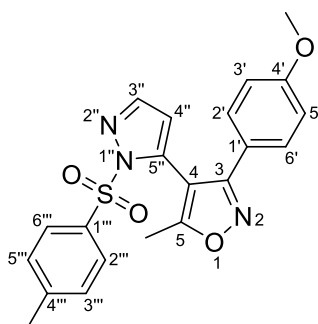
**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3143, 3128, 3042, 2980, 2926, 1372, 1331, 1190, 1180, 1169, 1159, 1121, 1070, 675, 601

**MS (EI)** *m/z* (%) = 447 (79) [M]<sup>+</sup>, 291 (100), 264 (70), 91 (55)

**HRMS (EI)** 447.0857 (berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup>: 447.0859)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)



**3-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-4-(1-tosyl-1*H*-pyrazol-5-yl)isoxazol (91)**C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SM<sub>r</sub> = 409.46

Die Darstellung von **91** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 100 mg (0.39 mmol) 3-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**88**) und 79 mg (0.41 mmol) Tosylchlorid. Durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 3:1) werden die Isomere 3-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-4-(1-tosyl-1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**92**) und 3-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-4-(1-tosyl-1*H*-pyrazol-5-yl)isoxazol (**91**) getrennt.

Ausbeute: 71 mg (44 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 149 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.81 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, 3''-H), 7.51 – 7.47 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.16 – 7.11 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.09 – 7.05 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.69 – 6.64 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, 4''-H), 3.76 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 3H, 4'''-CH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>)

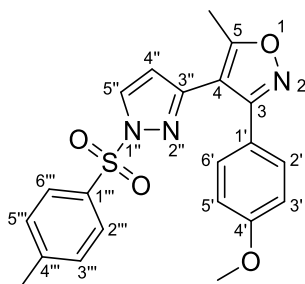
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 170.0 (C-5), 160.8 (C-4'), 160.3 (C-3), 145.8 (C-4'''), 143.6 (C-3''), 135.5 (C-5''), 134.1 (C-1'''), 129.8 (C-3''', C-5'''), 128.7 (C-2', C-6'), 128.2 (C-2''', C-6'''), 121.1 (C-1'), 114.0 (C-3', C-5'), 113.3 (C-4''), 103.8 (C-4), 55.3 (O-CH<sub>3</sub>), 21.7 (4'''-CH<sub>3</sub>), 11.8 (5-CH<sub>3</sub>)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2924, 2849, 1426, 1380, 1287, 1251, 1235, 1192, 1174, 1145, 1122, 1026, 813, 674, 588

**MS (EI)** *m/z* (%) = 409 (69) [M]<sup>+</sup>, 254 (79), 226 (56), 212 (29), 91 (20), 85 (62), 83 (100)

**HRMS (EI)** 409.1091 (berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M]<sup>+</sup>: 409.1091)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**3-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-4-(1-tosyl-1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (92)**C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SM<sub>r</sub> = 409.46

Die Darstellung von **92** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 100 mg (0.39 mmol) 3-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**88**) und 79 mg (0.41 mmol) Tosylchlorid. Durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 3:1) werden die Isomere 3-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-4-(1-tosyl-1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**92**) und 3-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-4-(1-tosyl-1*H*-pyrazol-5-yl)isoxazol (**91**) getrennt.

Ausbeute: 82 mg (51 %)

hellbeige Kristalle

**Schmelzpunkt:** 87 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8.03 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 5''-H), 7.94 – 7.89 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.40 – 7.36 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.36 – 7.32 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.88 – 6.83 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.07 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 4''-H), 3.83 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.51 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3H, 4'''-CH<sub>3</sub>)

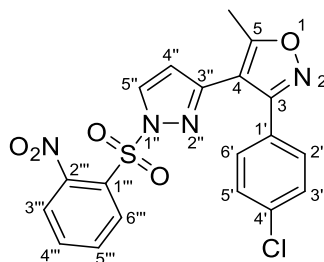
**<sup>13</sup>C-NMR**  
(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 169.1 (C-5), 161.2 (C-3), 160.8 (C-4'), 148.6 (C-3''), 146.1 (C-4'''), 134.1 (C-1'''), 131.8 (C-5''), 130.2 (C-2', C-6'), 130.1 (C-3'', C-5'''), 128.4 (C-2'', C-6'''), 121.1 (C-1'), 114.1 (C-3', C-5'), 109.2 (C-4''), 107.8 (C-4), 55.4 (O-CH<sub>3</sub>), 21.9 (4'''-CH<sub>3</sub>), 12.6 (5-CH<sub>3</sub>)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3140, 3124, 3045, 2938, 2923, 2838, 1612, 1519, 1477, 1373, 1321, 1294, 1254, 1189, 1175, 1158, 1120, 1038, 834, 815, 779, 674, 599

**MS (EI)** *m/z* (%) = 409 (100) [M]<sup>+</sup>, 254 (71), 226 (71), 212 (46)

**HRMS (EI)** 409.1092 (berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M]<sup>+</sup>: 409.1091)

**HPLC-Reinheit** 98 % (λ = 210 nm), 99 % (λ = 254 nm)

**3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (93)** $C_{19}H_{13}ClN_4O_5S$  $M_r = 444.85$ 

Die Darstellung von **93** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 59 mg (0.23 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**79**) und 73 mg (0.33 mmol) 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid. Aufreinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 2:1).

Ausbeute: 55 mg (54 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 139 °C

**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8.32 (dd,  $J_1 = 8.2$  Hz,  $J_2 = 1.4$  Hz, 1H, 6'''-H), 8.18 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H, 5''-H), 7.90 – 7.86 (m, 1H, 4'''-H), 7.82 – 7.77 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.39 – 7.35 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.27 – 7.23 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.24 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H, 4''-H), 2.54 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>)

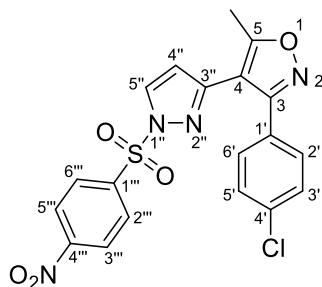
**$^{13}C$ -NMR** (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 169.5 (C-5), 160.7 (C-3), 148.5 (C-3''), 148.2 (C-2'''), 136.1 (C-4'''), 135.9 (C-4'), 133.6 (C-5''), 133.1 (C-6'''), 132.6 (C-5'''), 130.2 (C-2', C-6'), 129.8 (C-1'''), 128.8 (C-3', C-5'), 127.3 (C-1'), 125.0 (C-3'''), 108.7 (C-4''), 107.7 (C-4), 12.5 (5-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3141, 3159, 3125, 3092, 3021, 1618, 1549, 1392, 1192, 1158, 1037, 615

**MS (ESI)**  $m/z$  (%) = 447 (6) [ $^{37}Cl$ ] M+H]<sup>+</sup>, 445 (24) [ $^{35}Cl$ ] M+H]<sup>+</sup>, 265 (100)

**HRMS (ESI)** 445.0380 (berechnet für  $C_{19}H_{14}^{35}ClN_4O_5S^+$  [M+H]<sup>+</sup>: 445.0368)

**HPLC-Reinheit** > 99 % ( $\lambda = 210$  nm), > 99 % ( $\lambda = 254$  nm)

**3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (94)**C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SM<sub>r</sub> = 444.85

Die Darstellung von **94** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 59 mg (0.23 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**79**) und 75 mg (0.34 mmol) 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid. Durch Flash-Säulenchromatographie (feines Kieselgel 0.015-0.040 nm, Isohexan/Diethylether 2:1) werden die Isomere 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**94**) und 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)isoxazol (**95**) getrennt.

Ausbeute: 81 mg (79 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 162 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 8.43 – 8.35 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 8.24 – 8.17 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 8.09 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 5''-H), 7.41 – 7.35 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.35 – 7.30 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.16 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 4''-H), 2.56 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>)

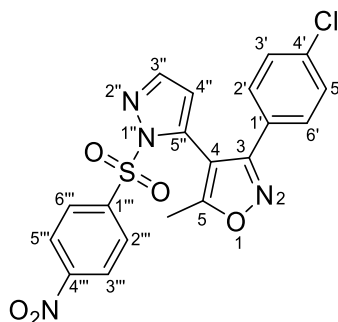
**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 169.6 (C-5), 160.6 (C-3), 151.3 (C-4'''), 149.2 (C-3'''), 142.3 (C-1'''), 136.2 (C-4'), 132.3 (C-5'), 130.3 (C-2', C-6'), 129.8 (C-2'', C-6''), 129.0 (C-3', C-5'), 127.2 (C-1'), 124.7 (C-3'', C-5''), 109.7 (C-4''), 107.5 (C-4), 12.7 (5-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3151, 3108, 1066, 2924, 2865, 1653, 1647, 1637, 1532, 1474, 1389, 1348, 1315, 1194, 1155, 781, 740, 625

**MS (EI)** *m/z* (%) = 446 (44) [(<sup>37</sup>Cl) M]<sup>+</sup>, 444 (99) [(<sup>35</sup>Cl) M]<sup>+</sup>, 258 (100), 230 (83), 216 (74)

**HRMS (EI)** 444.0289 (berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>13</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [M]<sup>+</sup>: 444.0290)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), 99 % (λ = 254 nm)

**3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)isoxazol (95)**C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SM<sub>r</sub> = 444.85

Die Darstellung von **95** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 59 mg (0.23 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**79**) und 75 mg (0.34 mmol) 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid. Durch Flash-Säulenchromatographie (feines Kieselgel 0.015-0.040 nm, Isohexan/Diethylether 2:1) werden die Isomere 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**94**) und 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)isoxazol (**95**) getrennt.

Ausbeute: 6 mg (6 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 195 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8.16 – 8.11 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, 3'-H), 7.78 – 7.72 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.24 – 7.20 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.20 – 7.14 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.52 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, 4''-H), 2.37 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>)

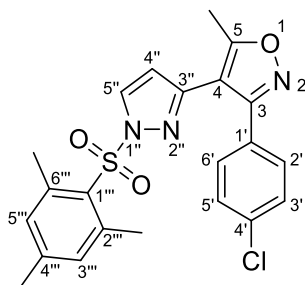
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 170.4 (C-5), 159.6 (C-3), 150.9 (C-4'''), 144.8 (C-3''), 142.2 (C-1'''), 136.5 (C-4'), 135.8 (C-5''), 129.6 (C-2''', C-6'''), 129.2 (C-3', C-5'), 128.6 (C-2', C-6'), 127.3 (C-1'), 124.3 (C-3''', C-5'''), 113.9 (C-4''), 103.8 (C-4), 11.8 (5-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3131, 3060, 3007, 2926, 1648, 1606, 1532, 1403, 1391, 1346, 1271, 1190, 1146, 1126, 1091, 911, 855, 835, 740, 679, 612, 579

**MS (EI)** *m/z* (%) = 446 (15) [(<sup>37</sup>Cl) M<sup>+</sup>], 444 (28) [(<sup>35</sup>Cl) M<sup>+</sup>], 259 (84), 258 (52), 217 (71), 44 (100)

**HRMS (EI)** 444.0286 (berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>13</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [M]<sup>+</sup>: 444.0290)

**HPLC-Reinheit** 98 % (λ = 210 nm), 99 % (λ = 254 nm)

**3-(4-Chlorphenyl)-4-(1-(mesitylsulfonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-methylisoxazol (96)**C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SM<sub>r</sub> = 441.93

Die Darstellung von **96** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 64 mg (0.25 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**79**) und 78 mg (0.36 mmol) 2-Mesitylensulfonylchlorid. Durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Chloroform/Isohexan 3:1) werden die Isomere 3-(4-Chlorphenyl)-4-(1-(mesitylsulfonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-methylisoxazol (**96**) und 3-(4-Chlorphenyl)-4-(1-(mesitylsulfonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-5-methylisoxazol (**97**) getrennt.

Ausbeute: 73 mg (66 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 117 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8.15 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 5''-H), 7.41 – 7.36 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.26 – 7.22 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.01 (s, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.14 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 4''-H), 2.62 (s, 6H, 2'''-CH<sub>3</sub>, 6'''-CH<sub>3</sub>), 2.50 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, 4'''-CH<sub>3</sub>)

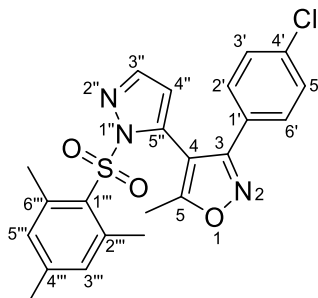
**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 169.3 (C-5), 160.6 (C-3), 146.9 (C-3'''), 145.1 (C-4'''), 141.6 (C-2''', C-6'''), 135.8 (C-4'), 132.5 (C-3''', C-5'''), 131.4 (C-5'), 131.0 (C-1'''), 130.2 (C-2', C-6'), 128.8 (C-3', C-5'), 127.5 (C-1'), 108.1 (C-4), 107.5 (C-4''), 23.2 (2'''-CH<sub>3</sub>, 6'''-CH<sub>3</sub>), 21.3 (4'''-CH<sub>3</sub>), 12.5 (5-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3151, 3074, 2983, 2943, 2918, 1625, 1601, 1473, 1454, 1362, 1312, 1192, 1179, 1156, 1089, 1035, 927, 781, 667, 604, 596

**MS (EI)** *m/z* (%) = 443 (3) [(<sup>37</sup>Cl) M]<sup>+</sup>, 441 (7) [(<sup>35</sup>Cl) M]<sup>+</sup>, 379 (39), 378 (34), 377 (100), 258 (41), 230 (43), 119 (91)

**HRMS (EI)** 441.0912 (berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>20</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup>: 441.0908)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**3-(4-Chlorphenyl)-4-(1-(mesitylsulfonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-5-methylisoxazol (97)**C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SM<sub>r</sub> = 441.93

Die Darstellung von **97** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 64 mg (0.25 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**79**) und 78 mg (0.36 mmol) 2-Mesitylensulfonylchlorid. Durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Chloroform/Isohexan 3:1) werden die Isomere 3-(4-Chlorphenyl)-4-(1-(mesitylsulfonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-methylisoxazol (**96**) und 3-(4-Chlorphenyl)-4-(1-(mesitylsulfonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-5-methylisoxazol (**97**) getrennt.

Ausbeute: 19 mg (17 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 180 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, 3''-H), 7.24 – 7.19 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.19 – 7.15 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.70 (s, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, 4''-H), 2.26 (s, 6H, 2'''-CH<sub>3</sub>, 6'''-CH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.16 (s, 3H, 4'''-CH<sub>3</sub>)

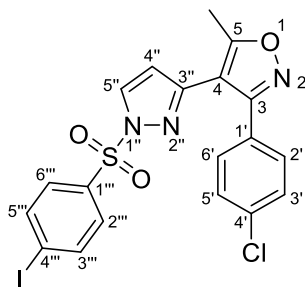
**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 171.2 (C-5), 159.5 (C-3), 145.1 (C-4'''), 141.7 (C-3''), 141.2 (C-2''', C-6'''), 136.0 (C-4'), 134.0 (C-5'), 132.2 (C-3''', C-5'''), 131.3 (C-1'''), 128.5 (C-3', C-5'), 128.4 (C-2', C-6'), 126.8 (C-1'), 113.6 (C-4''), 103.5 (C-4), 22.3 (2'''-CH<sub>3</sub>, 6'''-CH<sub>3</sub>), 21.2 (4'''-CH<sub>3</sub>), 11.7 (5-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3131, 3048, 2977, 2922, 2853, 1638, 1596, 1543, 1505, 1450, 1417, 1367, 1290, 1271, 1234, 1188, 1173, 1123, 1088, 911, 837, 811, 688

**MS (EI)** *m/z* (%) = 443 (1) [(<sup>37</sup>Cl) M]<sup>+</sup>, 441 (1) [(<sup>35</sup>Cl) M]<sup>+</sup>, 377 (45), 376 (30), 362 (31), 334 (60), 119 (100), 91 (33)

**HRMS (EI)** 441.0909 (berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>20</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup>: 441.0908)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**3-(4-Chlorphenyl)-4-(1-((4-iodphenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-methylisoxazol (98)**C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClIIN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SM<sub>r</sub> = 525.75

Die Darstellung von **98** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 61 mg (0.23 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**79**) und 189 mg (0.62 mmol) 4-Iodbenzolsulfonylchlorid. Durch Flash-Säulenchromatographie (feines Kieselgel 0.015-0.040 nm, Chloroform/Isohexan 2:1) werden die Isomere 3-(4-Chlorphenyl)-4-(1-((4-iodphenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-methylisoxazol (**98**) und 3-(4-Chlorphenyl)-4-(1-((4-iodphenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-5-methylisoxazol (**99**) getrennt.

Ausbeute: 35 mg (29 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 159 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 8.05 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 5''-H), 7.95 – 7.90 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.72 – 7.67 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.41 – 7.35 (m, 2H, 2', 6'), 7.33 – 7.28 (m, 2H, 3', 5'), 6.12 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 4''-H), 2.54 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 169.6 (C-5), 160.6 (C-3), 148.4 (C-3'''), 138.9 (C-3''', C-5'''), 136.5 (C-1'''), 136.1 (C-4'), 132.1 (C-5''), 130.2 (C-2', C-6'), 129.5 (C-2'', C-6'''), 128.9 (C-3', C-5'), 127.3 (C-1'), 109.3 (C-4''), 107.7 (C-4), 103.2 (C-4'''), 12.6 (5-CH<sub>3</sub>)

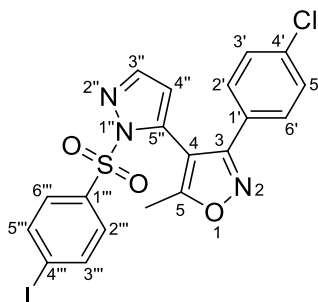
**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3143, 3108, 3088, 1623, 1564, 1541, 1461, 1387, 1308, 1192, 1178, 1155, 1134, 1087, 1038, 1004, 792, 736

**MS (EI)** *m/z* (%) = 527 (40) [(<sup>37</sup>Cl) M]<sup>+</sup>, 525 (100) [(<sup>35</sup>Cl) M]<sup>+</sup>, 258 (83), 230 (52), 216 (48)

**HRMS (EI)** 524.9406 (berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>13</sub><sup>35</sup>ClIIN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup>: 524.9405)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm); > 99 % (λ = 254 nm)



**3-(4-Chlorphenyl)-4-(1-((4-iodphenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-5-methylisoxazol (99)**C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClIN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SM<sub>r</sub> = 525.75

Die Darstellung von **99** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 61 mg (0.23 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**79**) und 189 mg (0.62 mmol) 4-Iodbenzolsulfonylchlorid. Durch Flash-Säulenchromatographie (feines Kieselgel 0.015-0.040 nm, Chloroform/Isohexan 2:1) werden die Isomere 3-(4-Chlorphenyl)-4-(1-((4-iodphenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-methylisoxazol (**98**) und 3-(4-Chlorphenyl)-4-(1-((4-iodphenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-5-methylisoxazol (**99**) getrennt.

Ausbeute: 10 mg (8 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 173 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, 3''-H), 7.70 – 7.65 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.31 – 7.23 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.22 – 7.15 (m, 4H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H), 6.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, 4''-H), 2.32 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR**  
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 170.5 (C-5), 159.7 (C-3), 144.1 (C-3''), 138.6 (C-3''', C-5'''), 136.5 (C-1'''), 136.3 (C-4'), 135.3 (C-5''), 129.2 (C-2''', C-6'''), 129.1 (C-2', C-6'), 128.6 (C-3', C-5'), 127.2 (C-1'), 113.6 (C-4''), 103.9 (C-4), 103.2 (C-4'''), 11.9 (5-CH<sub>3</sub>)

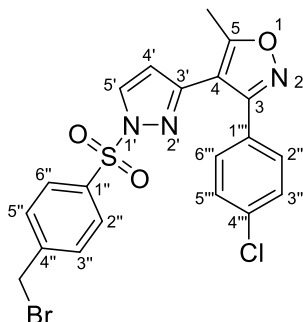
**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2963, 2919, 2842, 1564, 1388, 1284, 1270, 1232, 1191, 1179, 1146, 1127, 1087, 1050, 1005, 912, 829, 820, 735

**MS (EI)** *m/z* (%) = 527 (21) [(<sup>37</sup>Cl) M]<sup>+</sup>, 525 (52) [(<sup>35</sup>Cl) M]<sup>+</sup>, 260 (23), 258 (57), 85 (66), 83 (100)

**HRMS (EI)** 524.9405 (berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>13</sub><sup>35</sup>ClIN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup>: 524.9405)

**HPLC-Reinheit** 96 % (λ = 210 nm); 97 % (λ = 254 nm)

**4-(1-((4-(Brommethyl)phenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-(4-chlorphenyl)-5-methylisoxazol (100)**



$$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrClN}_3\text{O}_3\text{S}$$

$$M_r = 492.77$$

Die Darstellung von **100** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 60 mg (0.23 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**79**) und 106 mg (0.39 mmol) 4-(Brommethyl)benzolsulfonylchlorid. Durch Flash-Säulenchromatographie (feines Kieselgel 0.015-0.040 nm, Isohexan/Diethylether 1:1) werden die Isomere 4-(1-((4-(Brommethyl)phenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-(4-chlorphenyl)-5-methylisoxazol (**100**) und 4-(1-((4-(Brommethyl)phenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-(4-chlorphenyl)-5-methylisoxazol (**101**) getrennt.

Ausbeute: 30 mg (26 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 137 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8.08 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 5'-H), 8.01 – 7.98 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.60 – 7.57 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.39 – 7.36 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.30 – 7.27 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.13 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 4'-H), 4.64 (s, 2H, 4''-CH<sub>2</sub>Br), 2.52 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 169.5 (C-5), 160.6 (C-3), 148.3 (C-3'), 144.6 (C-4''), 136.7 (C-1''), 136.0 (C-4'''), 132.1 (C-5'), 130.2 (C-2''', C-6'''), 129.5 (C-3'', C-5''), 128.9 (C-3''', C-5'''), 128.9 (C-2'', C-6''), 127.3 (C-1'''), 109.2 (C-4'), 107.8 (C-4), 44.7 (4''-CH<sub>2</sub>Br), 12.5 (5-CH<sub>3</sub>)

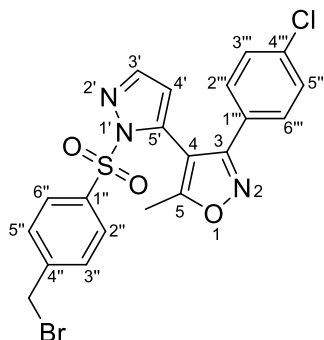
**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2995, 2982, 1643, 1599, 1469, 1407, 1387, 1313, 1195, 1176, 1155, 1092, 1038, 830, 787, 694, 674, 592

**MS (EI)** *m/z* (%) = 493 (2.6) [(<sup>81</sup>Br) M]<sup>+</sup>, 491 (2.6) [(<sup>79</sup>Br) M]<sup>+</sup>, 449 (54), 447 (81), 258 (100), 230 (70), 216 (67), 83 (70)

**HRMS (EI)** 490.9702 (berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>15</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup>: 490.9701)

**HPLC-Reinheit** 93 % (λ = 210 nm), 93 % (λ = 254 nm)

**4-(1-((4-(Brommethyl)phenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-(4-chlorophenyl)-5-methylisoxazol (101)**



$C_{20}H_{15}BrClN_3O_3S$

$M_r = 492.77 \text{ g/mol}$

Die Darstellung von **101** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 60 mg (0.23 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**79**) und 106 mg (0.39 mmol) 4-(Brommethyl)benzolsulfonylchlorid. Durch Flash-Säulenchromatographie (feines Kieselgel 0.015-0.040 nm, Isohexan/Diethylether 1:1) werden die Isomere 4-(1-((4-(Brommethyl)phenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-(4-chlorophenyl)-5-methylisoxazol (**100**) und 4-(1-((4-(Brommethyl)phenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-(4-chlorophenyl)-5-methylisoxazol (**101**) getrennt.

Ausbeute: 7 mg (6 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 156 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   
(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.86 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, 3'-H), 7.61 – 7.57 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.36 – 7.32 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.19 – 7.13 (m, 4H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 6.42 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, 4'-H), 4.51 (s, 2H, 4''-CH<sub>2</sub>-Br), 2.30 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>)

**$^{13}\text{C-NMR}$**   
(101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 170.5 (C-5), 159.8 (C-3), 144.5 (C-4''), 144.1 (C-3'), 136.8 (C-1''), 136.1 (C-4'''), 135.3 (C-5'), 129.2 (C-3'', C-5''), 129.1 (C-2''', C-6'''), 128.6 (C-3''', C-5'''), 128.6 (C-2'', C-6''), 127.2 (C-1'''), 113.6 (C-4'), 104.0 (C-4), 44.5 (4''-CH<sub>2</sub>-Br), 11.9 (5-CH<sub>3</sub>)

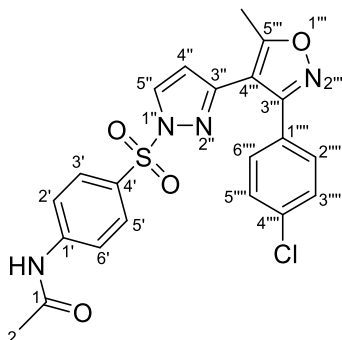
**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2964, 2924, 2851, 1631, 1457, 1415, 1388, 1264, 1239, 1189, 1178, 1116, 1104, 1090, 1015, 840, 817, 696, 601

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 493 (3.7) [ $(^{81}\text{Br}) \text{M}^+$ ], 491 (2.8) [ $(^{79}\text{Br}) \text{M}^+$ ], 449 (68), 447 (100), 258 (88), 230 (62), 216 (55)

**HRMS (EI)** 492.9680 (berechnet für  $C_{20}H_{15}^{81}\text{Br}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$  [ $\text{M}^+$ ] $^+$ : 492.9680)

**HPLC-Reinheit** 98 % ( $\lambda = 210$  nm), 97 % ( $\lambda = 254$  nm)

***N*-(4-((3-(3-(4-Chlorphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)sulfonyl)phenyl)acetamid (102)**



$$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$$

$$M_r = 456.90$$

Die Darstellung von **102** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 62 mg (0.24 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**79**) und 70 mg (0.30 mmol) *N*-Acetylsulfanilylchlorid. Aufreinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:1).

Ausbeute: 83 mg (76 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 176 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8.08 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 5''-H), 7.95 – 7.90 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.71 – 7.67 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.57 (s, 1H, NH), 7.37 – 7.32 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.27 – 7.23 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.13 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 4''-H), 2.51 (s, 3H, 5'''-CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3H, 2-H)

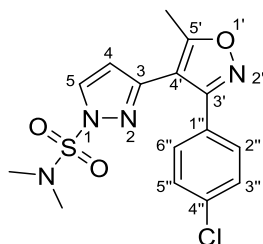
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 169.5 (C-5'''), 168.8 (C-1), 160.6 (C-3'''), 147.9 (C-3''), 143.9 (C-1'), 135.8 (C-4'''), 132.0 (C-5''), 131.1 (C-4'), 130.1 (C-2''', C-6'''), 129.9 (C-3', C-5'), 128.9 (C-3''', C-5'''), 127.4 (C-1'''), 119.4 (C-2', C-6'), 109.0 (C-4''), 107.9 (C-4'''), 25.0 (C-2), 12.5 (5'''-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3424, 3248, 3186, 3137, 3107, 3044, 2924, 1685, 1670, 1644, 1591, 1531, 1469, 1404, 1387, 1315, 1264, 1194, 1174, 1151, 1091, 1029, 834, 712

**HRMS (ESI)** 457.0736 (berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>18</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 457.0732)  
455.0589 (berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>16</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sup>-</sup> [M-H]<sup>-</sup>: 455.0586)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**3-(3-(4-Chlorphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid  
(103)**



$C_{15}H_{15}ClN_4O_3S$

$M_r = 366.82$

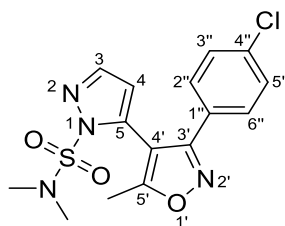
Die Darstellung von **103** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 60 mg (0.23 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**79**) und 50 mg (0.35 mmol) *N,N*-Dimethylsulfamoylchlorid. Durch Flash-Säulenchromatographie (feines Kieselgel 0.015-0.040 nm, Isohexan/Ethylacetat 2:1) werden die Isomere 3-(3-(4-Chlorphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (**103**) und 5-(3-(4-Chlorphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (**104**) getrennt.

Ausbeute: 25 mg (30 %)

farbloses Öl

<b><math>^1H</math>-NMR</b> (400 MHz, $CDCl_3$ )	$\delta$ (ppm) = 7.94 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 5-H), 7.51 – 7.46 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.41 – 7.37 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 6.13 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 4-H), 2.94 (s, 6H, $N-(CH_3)_2$ ), 2.63 (s, 3H, 5'- $CH_3$ )
<b><math>^{13}C</math>-NMR</b> (101 MHz, $CDCl_3$ )	$\delta$ (ppm) = 169.1 (C-5'), 160.8 (C-3'), 146.4 (C-3), 136.0 (C-4''), 132.9 (C-5), 130.3 (C-2'', C-6''), 129.0 (C-3'', C-5''), 127.7 (C-1''), 108.2 (C-4'), 107.3 (C-4), 38.9 ( $N-(CH_3)_2$ ), 12.7 (5'- $CH_3$ )
<b>IR (Film)</b>	$\tilde{\nu}$ [ $cm^{-1}$ ] = 3054, 3020, 2986, 1421, 1393, 1265, 1216, 1179
<b>MS (EI)</b>	$m/z$ (%) = 368 (35) [ $(^{37}Cl) M^+$ ], 366 (100) [ $(^{35}Cl) M^+$ ], 259 (50), 258 (48), 230 (56), 216 (55)
<b>HRMS (EI)</b>	366.0547 (berechnet für $C_{15}H_{15}^{35}ClN_4O_3S$ [ $M^+$ ]: 366.0548)
<b>HPLC-Reinheit</b>	97 % ( $\lambda = 210$ nm), 98 % ( $\lambda = 254$ nm)

**5-(3-(4-Chlorphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid  
(104)**



$C_{15}H_{15}ClN_4O_3S$

$M_r = 366.82$

Die Darstellung von **104** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 60 mg (0.23 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**79**) und 50 mg (0.35 mmol) *N,N*-Dimethylsulfamoylchlorid. Durch Flash-Säulenchromatographie (feines Kieselgel 0.015-0.040 nm, Isohexan/Ethylacetat 2:1) werden die Isomere 3-(3-(4-Chlorphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (**103**) und 5-(3-(4-Chlorphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-sulfonamid (**104**) getrennt.

Ausbeute: 11 mg (13 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 139 °C

**$^1H$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 7.75 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, 3-H), 7.42 – 7.37 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.32 – 7.28 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 6.38 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, 4-H), 2.91 (s, 6H, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.39 (s, 3H, 5'-CH<sub>3</sub>)  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

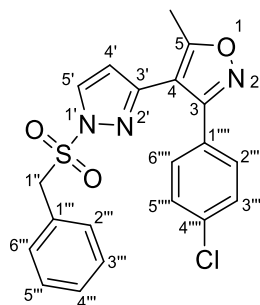
**$^{13}C$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 169.7 (C-5'), 160.5 (C-3'), 142.2 (C-3), 136.0 (C-4''), 134.7 (C-5), 129.0 (C-2'', C-3'', C-5'', C-6''), 127.6 (C-1''), 111.6 (C-4), 104.7 (C-4'), 39.1 (N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 11.8 (5'-CH<sub>3</sub>)  
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1415, 1366, 1291, 1170, 1147, 1088, 986, 914, 846, 712

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 368 (4) [(<sup>37</sup>Cl) M]<sup>+</sup>, 366 (13) [(<sup>35</sup>Cl) M]<sup>+</sup>, 259 (17), 85 (69), 83 (100), 47 (20)

**HRMS (EI)** 366.0550 (berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>15</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M]<sup>+</sup>: 366.0548)

**HPLC-Reinheit** 85 % ( $\lambda = 210$  nm), 86 % ( $\lambda = 254$  nm)

4-(1-(Benzylsulfonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-(4-chlorophenyl)-5-methylisoxazol (**105**) $C_{20}H_{16}ClN_3O_3S$  $M_r = 413.88$ 

Die Darstellung von **105** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 6 unter Verwendung von 61 mg (0.23 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**79**) und 71 mg (0.37 mmol) Phenylmethansulfonylchlorid. Aufreinigung mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Chloroform/Isohexan 3:1).

Ausbeute: 78 mg (82 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 141 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.54 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H, 5'-H), 7.52 – 7.47 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.42 – 7.38 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.38 – 7.35 (m, 1H, 4'''-H), 7.32 – 7.27 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.10 – 7.05 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 5.95 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H, 4'-H), 4.71 (s, 2H, 1''-H), 2.68 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>)

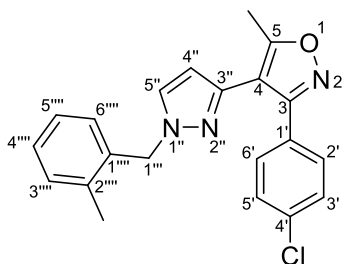
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 169.6 (C-5), 160.7 (C-3), 148.0 (C-3'), 136.3 (C-4'''), 133.5 (C-5'), 130.5 (C-2''', C-6'''), 130.2 (C-2''', C-6'''), 129.7 (C-4'''), 129.1 (C-3''', C-5'''), 129.0 (C-3''', C-5'''), 127.4 (C-1'''), 126.5 (C-1'''), 108.5 (C-4'), 107.8 (C-4), 59.8 (C-1''), 12.7 (5-CH<sub>3</sub>)

**IR (KBr)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3422, 3116, 2969, 2924, 1635, 1540, 1458, 1373, 1178, 1156, 1040, 787, 697

**MS (ESI)**  $m/z$  (%) = 416 (11) [(<sup>37</sup>Cl) M+H]<sup>+</sup>, 414 (40) [(<sup>35</sup>Cl) M+H]<sup>+</sup>, 265 (100)

**HRMS (ESI)** 414.0685 (berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>17</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 414.0674) 412.0535 (berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>15</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sup>-</sup> [M-H]<sup>-</sup>: 412.0528)

**HPLC-Reinheit** 99 % ( $\lambda$  = 210 nm), 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1-(2-methylbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)isoxazol (106)** $C_{21}H_{18}ClN_3O$  $M_r = 363.85$ 

63 mg (0.24 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(1H-pyrazol-3-yl)isoxazol (**79**) werden in 2.5 mL trockenem DMSO gelöst. Unter Rühren werden 114 mg (0.811 mmol) 2-Methylbenzylchlorid sowie 0.49 g (12 mmol) pulverisiertes NaOH zugegeben und bei Raumtemperatur 15 h gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 20 mL Wasser versetzt und mit 3 × 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (feines Kieselgel 0.015-0.040 nm, Isohexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 61 mg (70 %)

orangegelbes Öl

**$^1H$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 7.55 – 7.52 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.32 – 7.29 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.29 – 7.26 (m, 1H, 4'''-H), 7.26 – 7.25 (m, 1H, 5''-H), 7.24 – 7.22 (m, 1H, 3'''-H), 7.22 – 7.18 (m, 1H, 5'''-H), 7.07 – 7.04 (m, 1H, 6'''-H), 6.04 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, 4''-H), 5.33 (s, 2H, 1''-H), 2.55 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, 2'''-CH<sub>3</sub>)

**$^{13}C$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 168.1 (C-5), 160.4 (C-3), 141.4 (C-3''), 136.4 (C-2'''), 135.3 (C-4'), 134.1 (C-1'''), 130.6 (C-3'''), 129.9 (C-5''), 129.9 (C-2', C-6'), 128.8 (C-6'''), 128.4 (C-3', C-5'), 128.4 (C-4'''), 127.8 (C-1'), 126.3 (C-5'''), 109.0 (C-4), 106.4 (C-4''), 54.3 (C-1''), 18.9 (2'''-CH<sub>3</sub>), 12.0 (5-CH<sub>3</sub>)

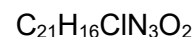
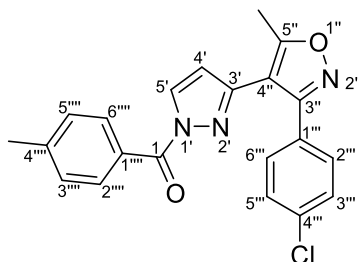
**IR (Film)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3053, 3020, 2986, 1505, 1489, 1426, 1265, 1217, 1091, 1052, 835, 740

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 365 (13) [ $^{37}Cl$ ]  $M^+$ , 363 (32) [ $^{35}Cl$ ]  $M^+$ , 259 (18), 105 (80), 44 (100)

**HRMS (EI)** 363.1134 (berechnet für  $C_{21}H_{18}^{35}ClN_3O$  [ $M^+$ ]: 363.1133)

**HPLC-Reinheit** 98 % ( $\lambda = 210$  nm), 98 % ( $\lambda = 254$  nm)



**(3-(3-(4-Chlorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)(p-tolyl)methanon (107)**

M<sub>r</sub> = 377.83

62 mg (0.24 mmol) 3-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazol (**79**) werden in 2.5 mL Dichlormethan gelöst. Unter Rühren werden 87 mg (1.1 mmol) Pyridin und 80 mg (0.52 mmol) p-Toluoylchlorid zugegeben und bei Raumtemperatur 5 Tage gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 20 mL Wasser versetzt und mit 3 × 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Chloroform/Isohexan 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 71 mg (88 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 147 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 5'-H), 8.03 – 7.98 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.53 – 7.48 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 7.43 – 7.38 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.28 – 7.23 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 6.28 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 4'-H), 2.64 (s, 3H, 5''-CH<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3H, 4'''-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 169.2 (C-5''), 165.8 (C-1), 160.9 (C-3''), 146.8 (C-3'), 144.4 (C-4'''), 136.0 (C-4'''), 131.9 (C-2''', C-6'''), 131.4 (C-5'), 130.4 (C-2'', C-6'''), 129.0 (C-3''', C-5'''), 128.9 (C-3'', C-5''), 128.3 (C-1'''), 127.6 (C-1''), 109.4 (C-4'), 108.3 (C-4''), 21.9 (4'''-CH<sub>3</sub>), 12.7 (5''-CH<sub>3</sub>)

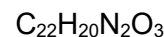
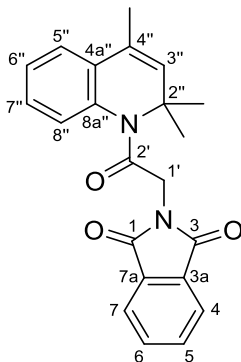
**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3138, 3091, 3068, 3033, 2920, 1702, 1616, 1607, 1413, 1341, 1284, 1250, 1044, 897, 829, 776, 747

**MS (EI)** *m/z* (%) = 379 (8) [(<sup>37</sup>Cl) M]<sup>+</sup>, 377 (23) [(<sup>35</sup>Cl) M]<sup>+</sup>, 119 (100), 91 (23)

**HRMS (EI)** 377.0924 (berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>16</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 377.0926)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

## 6.3.3 ML-SA1 und ML-SA1 Analoga

2-[2-Oxo-2-(2,2,4-trimethylchinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]isoindolin-1,3-dion (SF-51<sup>[40]</sup>)

$$M_r = 360.41$$

Die Darstellung von **SF-51** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 7a unter Verwendung von 241 mg (1.39 mmol) 2,2,4-Trimethyl-1,2-dihydrochinolin (**108**) und 303 mg (1.35 mmol) *N*-Phthaloylglycylchlorid. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 9:1).

Ausbeute: 131 mg (27 %)

beigefarbene Kristalle

**Schmelzpunkt:** 143 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.86 – 7.81 (m, 2H, 4-H, 7-H), 7.73 – 7.68 (m, 2H, 5-H, 6-H), 7.36 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.2 Hz, 1H, 8"-H), 7.28 – 7.23 (m, 1H, 7"-H), 7.23 – 7.21 (m, 1H, 5"-H) 7.20 – 7.15 (m, 1H, 6"-H), 5.58 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H, 3"-H), 4.56 (s, 2H, 1'-H), 2.01 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, 4"-CH<sub>3</sub>), 1.49 (s, 6H, 2"-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 168.0 (C-1, C-3), 167.9 (C-2'), 136.4 (C-3"), 135.7 (C-8a"), 134.1 (C-5, C-6), 132.3 (C-3a, C-7a), 130.2 (C-4"), 128.0 (C-4a"), 127.8 (C-7"), 125.7 (C-6"), 124.5 (C-8"), 123.6 (C-4, C-7), 123.4 (C-5"), 59.0 (C-2"), 42.7 (C-1'), 26.5 (2"-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.9 (4"-CH<sub>3</sub>)

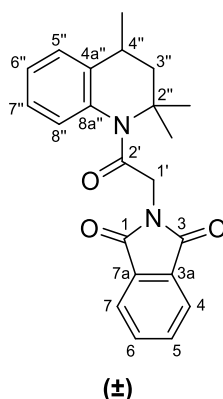
**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3033, 3020, 2968, 2945, 1714, 1673, 1488, 1415, 1392, 1376, 1327, 1300, 1237, 1106, 955, 759, 749, 720

**MS (EI)** *m/z* (%) = 360 (3) [M]<sup>+</sup>, 345 (48), 160 (100), 158 (84)

**HRMS (EI)** 360.1469 (berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 360.1468)

**HPLC-Reinheit** 98 % (λ = 210 nm), 99 % (λ = 254 nm)

**(*RS*)-2-[2-Oxo-2-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]isoindolin-1,3-dion  
(**ML-SA1**<sup>[41]</sup>)**

C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>M<sub>r</sub> = 362.43

Die Darstellung von **ML-SA1** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 7a unter Verwendung von 237 mg (1.35 mmol) (*RS*)-2,2,4-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**109**) und 300 mg (1.34 mmol) *N*-Phthaloylglycylchlorid. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 9:1).

Ausbeute: 343 mg (71 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 154 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.86 – 7.81 (m, 2H, 4-H, 7-H), 7.72 – 7.67 (m, 2H, 5-H, 6-H), 7.25 – 7.17 (m, 4H, 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H), 4.82 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, 1'-H), 4.04 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, 1'-H), 2.89 (dq, *J*<sub>1</sub> = 12.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.8 Hz, *J*<sub>3</sub> = 2.7 Hz, 1H, 4''-H), 1.86 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.7 Hz, 1H, 3''-H), 1.68 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.24 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.0 Hz, 1H, 3''-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 168.1 (C-1, C-3), 167.3 (C-2'), 141.7 (C-4a''), 137.6 (C-8a''), 134.1 (C-5, C-6), 132.4 (C-3a, C-7a), 126.5 (C-7''), 125.9 (C-6''), 125.2 (C-8''), 123.5 (C-5''), 123.5 (C-4, C-7), 60.3 (C-2''), 51.9 (C-3''), 42.4 (C-1'), 29.3 (C-4''), 27.9 (2''-CH<sub>3</sub>), 25.8 (2''-CH<sub>3</sub>), 17.0 (4''-CH<sub>3</sub>)

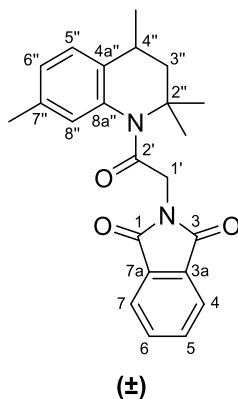
**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3022, 2954, 2933, 2871, 1720, 1666, 1487, 1422, 1396, 1368, 1320, 1306, 1248, 1111, 773, 714

**MS (EI)** *m/z* (%) = 362 (42) [M]<sup>+</sup>, 160 (89), 146 (70), 85 (63), 83 (100)

**HRMS (EI)** 362.1628 (berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 362.1625)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**(*RS*)-2-[2-Oxo-2-(2,2,4,7-tetramethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]isoindolin-1,3-dion (**110**)**

C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>M<sub>r</sub> = 376.46

Die Darstellung von **110** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 7a unter Verwendung von 0.21 mL (1.1 mmol) (*RS*)-2,2,4,7-Tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin und 0.24 g (1.1 mmol) *N*-Phthaloylglycylchlorid. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 9:1) und anschließende Umkristallisation aus Isohexan.

Ausbeute: 72 mg (17 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 148 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 7.88 – 7.78 (m, 2H, 4-H, 7-H), 7.73 – 7.66 (m, 2H, 5-H, 6-H),  
**(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.08 – 7.03 (m, 2H, 5''-H, 8''-H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 6''-H), 4.78 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, 1'-H), 4.11 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, 1'-H), 2.90 – 2.78 (m, 1H, 4''-H), 2.37 (s, 3H, 7''-CH<sub>3</sub>), 1.84 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.7 Hz, 1H, 3''-H), 1.67 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.20 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.0 Hz, 1H, 3''-H)

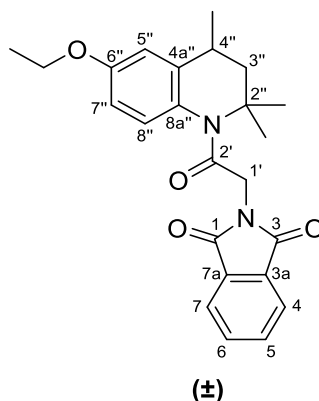
**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 168.0 (C-1, C-3), 167.3 (C-2'), 138.6 (C-4a''), 137.5 (C-7''),  
**(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 136.3 (C-8a''), 134.0 (C-5, C-6), 132.4 (C-3a, C-7a), 126.4 (C-6''), 125.8 (C-8''), 123.5 (C-4, C-7), 123.3 (C-5''), 60.3 (C-2''), 52.0 (C-3''), 42.5 (C-1'), 29.0 (C-4''), 28.0 (2''-CH<sub>3</sub>), 25.8 (2''-CH<sub>3</sub>), 21.1 (7''-CH<sub>3</sub>), 17.1 (4''-CH<sub>3</sub>)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2956, 2931, 2873, 1710, 1658, 1428, 1397, 1380, 1312, 1114, 714

**HRMS (ESI)** 377.1861 (berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 377.1860)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm)

**(*RS*)-2-[2-(6-Ethoxy-2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)-2-oxoethyl]isoindolin-1,3-dion (**111**)**

C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>M<sub>r</sub> = 406.48

Die Darstellung von **111** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 7a unter Verwendung von 0.19 g (0.87 mmol) (*RS*)-6-Ethoxy-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin und 0.21 g (0.94 mmol) *N*-Phthaloylglycylchlorid. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 97 mg (28 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 166 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.87 – 7.80 (m, 2H, 4-H, 7-H), 7.73 – 7.67 (m, 2H, 5-H, 6-H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 8''-H), 6.77 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 0.8 Hz, 1H, 5''-H), 6.73 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.7 Hz, 1H, 7''-H), 4.78 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, 1'-H), 4.08 – 3.99 (m, 3H, 1'-H, O-CH<sub>2</sub>), 2.90 – 2.82 (m, 1H, 4''-H), 1.83 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.8 Hz, 1H, 3''-H), 1.68 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.21 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.4 Hz, 1H, 3''-H)

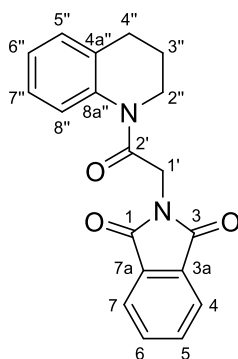
**<sup>13</sup>C-NMR**  
(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 168.1 (C-1, C-3), 166.7 (C-2'), 157.4 (C-6''), 143.5 (C-4a''), 134.0 (C-5, C-6), 132.4 (C-3a, C-7a), 130.4 (C-8a''), 126.1 (C-8''), 123.5 (C-4, C-7), 111.0 (C-5''), 110.8 (C-7''), 63.8 (O-CH<sub>2</sub>), 60.2 (C-2''), 51.8 (C-3''), 42.3 (C-1'), 29.6 (C-4''), 27.7 (2''-CH<sub>3</sub>), 25.9 (2''-CH<sub>3</sub>), 17.0 (4''-CH<sub>3</sub>), 15.0 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2963, 2934, 1722, 1662, 1419, 1394, 1373, 1266, 1248, 1111, 717

**MS (EI)** *m/z* (%) = 406 (91) [M]<sup>+</sup>, 218 (30), 204 (55), 190 (54), 160 (100)

**HRMS (EI)** 406.1893 (berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>++</sup>: 406.1887)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm)

**2-[2-(3,4-Dihydrochinolin-1(2H)-yl)-2-oxoethyl]isoindolin-1,3-dion (112)** $C_{19}H_{16}N_2O_3$  $M_r = 320.35$ 

Die Darstellung von **112** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 7b unter Verwendung von 0.20 mL (1.6 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin und 0.36 g (1.6 mmol) *N*-Phthaloylglycylchlorid.

Ausbeute: 233 mg (48 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 193 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) = 7.86 (m, 2H, 4-H, 7-H), 7.71 (m, 2H, H-5 H-6), 7.49-7.29 (m, 1H, 6''-H), 7.25-7.12 (m, 3H, 5''-H, 7''-H, 8''-H), 4.59 (s, 2H, 1'-H), 3.82 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, 2''-H), 2.78 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H, 4''-H), 2.00 (tt,  $J_1 = 6.7$  Hz,  $J_2 = 6.6$  Hz, 2H, 3''-H)

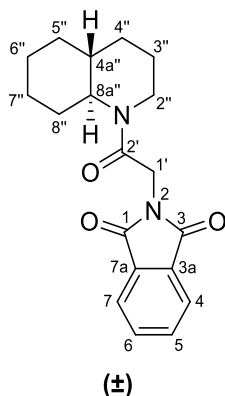
**$^{13}\text{C-NMR}$**   
**(126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) = 168.1 (C-1, C-3), 165.6 (C-2'), 138.1 (C-8a''), 134.2 (C-4a''), 134.1 (C-5, C-6), 132.4 (C-3a, C-7a), 128.9 (C-5''), 126.6 (C-7''), 126.2 (C-8''), 124.5 (C-6''), 123.6 (C-4, C-7), 43.7 (C-2''), 40.4 (C-1'), 26.9 (C-4''), 23.9 (C-3'')

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3085, 3028, 2934, 1769, 1719, 1651, 1496, 1424, 1386, 1335, 1254, 1116, 955, 722, 711

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 320 (60) [ $\text{M}^+$ ], 160 (100), 133 (76), 132 (52)

**HRMS (EI)** 320.1155 (berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3^{+}$ : 320.1155)

**HPLC-Reinheit** > 99 % ( $\lambda = 210$  nm)

**2-[2-((4a*RS*,8a*SR*)-Octahydrochinolin-1(2*H*)-yl)-2-oxoethyl]isoindolin-1,3-dion (113)**C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>M<sub>r</sub> = 326.40

Die Darstellung von **113** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 7a unter Verwendung von 606 mg (4.35 mmol) (±)-*trans*-Decahydrochinolin und 501 mg (2.24 mmol) *N*-Phthaloylglycylchlorid. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:1).

Ausbeute: 436 mg (60 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 151 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.88 – 7.83 (m, 2H, 4-H, 7-H), 7.73 – 7.68 (m, 2H, 5-H, 6-H), 4.50 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, 1'-H), 4.42 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, 1'-H), 3.70 – 3.51 (m, 1H, 2''-H), 3.37 – 3.24 (m, 2H, 2''-H, 8a''-H), 2.17 – 2.11 (m, 1H, 8''-H), 1.97 – 1.87 (m, 1H, 3''-H), 1.78 – 1.63 (m, 5H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, 7''-H), 1.63 – 1.55 (m, 1H, 4a''-H), 1.43 – 1.24 (m, 3H, 6''-H, 7''-H, 8''-H), 1.24 – 1.16 (m, 1H, 4''-H), 1.11 – 1.01 (m, 1H, 5''-H)

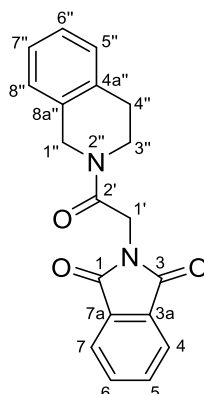
**<sup>13</sup>C-NMR**  
(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 168.3 (C-1, C-3), 164.7 (C-2'), 134.0 (C-5, C-6), 132.5 (C-3a, C-7a), 123.6 (C-4, C-7), 62.4 (C-8a''), 39.8 (C-1'), 39.0 (C-2''), 38.2 (C-4a''), 33.1 (C-5''), 30.9 (C-8''), 26.3 (C-4''), 26.2 (C-6''), 25.6 (C-7''), 23.1 (C-3'')

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2938, 2852, 1717, 1644, 1448, 1420, 1394, 1108, 959, 713

**MS (EI)** *m/z* (%) = 326 (9) [M]<sup>+</sup>, 163 (100), 158 (32), 137 (19), 96 (19)

**HRMS (EI)** 326.1625 (berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 326.1625)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**2-[2-(3,4-Dihydroisochinolin-2(1*H*)-yl)-2-oxoethyl]isoindolin-1,3-dion (114)** $C_{19}H_{16}N_2O_3$  $M_r = 320.35$ 

Die Darstellung von **114** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 7b unter Verwendung von 0.20 mL (1.6 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin und 0.35 g (1.6 mmol) *N*-Phthaloylglycylchlorid.

Ausbeute: 255 mg (51 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 211 °C

**$^1H$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 7.90 – 7.73 (m, 2H, 4-H, 7-H), 7.72 – 7.62 (m, 2H, 5-H, 6-H),  
**(400 MHz,  $C_2D_2Cl_4$ , 353K)** 7.24 – 7.00 (m, 4H, 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H), 4.64 (s, 2H, 1''-H), 4.48 (s, 2H, 1'-H), 3.72 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H, 3''-H), 3.11 – 2.61 (m, 2H, 4''-H)

**$^{13}C$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 167.8 (C-1, C-3), 164.6 (C-2'), 134.8 (C-8a''), 134.0 (C-5, C-6), 132.8 (C-4a''), 132.3 (C-3a, C-7a), 128.4 (C-5''), 127.0 (C-7'')  
**(101 MHz,  $C_2D_2Cl_4$ , 353K)** 126.7 (C-8'') 126.4 (CH, C-6''), 123.4 (C-4, C-7), 44.8 (C-1''), 42.7 (C-3''), 39.3 (C-1'), 29.0 (C-4'')

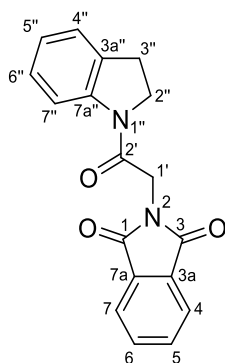
**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3031, 2933, 1771, 1710, 1659, 1469, 1449, 1424, 1395, 1232, 1114, 954, 756, 718

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 320 (17) [ $M$ ] $^+$ , 160 (45), 132 (100)

**HRMS (EI)** 320.1159 (berechnet für  $C_{19}H_{16}N_2O_3^{*+}$ : 320.1155)

**HPLC-Reinheit** > 99 % ( $\lambda = 210$  nm)



**2-[2-(Indolin-1-yl)-2-oxoethyl]isoindolin-1,3-dion (115)** $C_{18}H_{14}N_2O_3$  $M_r = 306.32$ 

Die Darstellung von **115** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 7b unter Verwendung von 0.20 mL (1.8 mmol) Indolin und 0.39 g (1.7 mmol) *N*-Phthaloylglycylchlorid.

Ausbeute: 131.6 mg (25 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 253 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   $\delta$  (ppm) = 8.05 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, 7''-H), 7.92-7.86 (m, 2H, 4-H, 7-H), 7.81 – 7.74 (m, 2H, 5-H, 6-H), 7.24 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, 4''-H), 7.16 (dd,  $J_1 = 8.1$  Hz,  $J_2 = 7.7$  Hz, 1H, 6''-H), 7.04 (dd,  $J_1 = 7.7$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz, 1H, 5''-H), 4.54 (s, 2H, 1'-H), 4.19 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H, 2''-H), 3.29 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H, 3''-H)

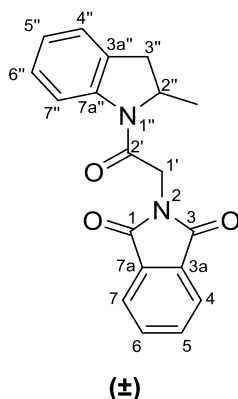
**$^{13}\text{C-NMR}$**   $\delta$  (ppm) = 168.4 (C-1, C-3), 164.0 (C-2'), 143.2 (C-7a''), 134.7 (C-5, C-6), 132.8 (C-3a, C-7a), 131.7 (C-3a''), 128.0 (C-6''), 125.2 (C-4''), 124.6 (C-5''), 124.0 (C-4, C-7), 117.2 (C-7''), 47.6 (C-2''), 41.1 (C-1'), 28.8 (C-3'')

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 1710, 1667, 1484, 1428, 1390, 1333, 1305, 1289, 1110, 955, 761, 723, 714

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 306 (59) [ $M$ ] $^+$ , 160 (100), 119 (78), 118 (30)

**HRMS (EI)** 306.0999 (berechnet für  $C_{18}H_{14}N_2O_3^{++}$ : 306.0999)

**HPLC-Reinheit** > 99 % ( $\lambda = 210$  nm)

**(*RS*)-2-[2-(2-Methylindolin-1-yl)-2-oxoethyl]isoindolin-1,3-dion (116)**C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>M<sub>r</sub> = 320.35

Die Darstellung von **116** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 7a unter Verwendung von 325 mg (2.44 mmol) (*RS*)-2-Methylindolin und 523 mg (2.34 mmol) *N*-Phthaloylglycylchlorid. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:1).

Ausbeute: 566 mg (76 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 170 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 8.11 – 7.75 (m, 1H, 7''-H), 7.90 – 7.82 (m, 2H, 4-H, 7-H),  
**(400 MHz,** 7.75 – 7.69 (m, 2H, 5-H, 6-H), 7.25 – 7.14 (m, 2H, 4''-H, 6''-H), 7.05 (td,  
**Tetrachlorethan-*d*<sub>2</sub>,**  $J_1 = 7.5$  Hz,  $J_2 = 1.0$  Hz, 1H, 5''-H), 4.77 – 4.62 (m, 2H, 1'-H, 2''-H), 4.56  
**70 °C)** (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H, 1'-H), 3.45 (dd,  $J_1 = 15.8$  Hz,  $J_2 = 8.8$  Hz, 1H, 3''-H), 2.68 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H, 3''-H), 1.39 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>)

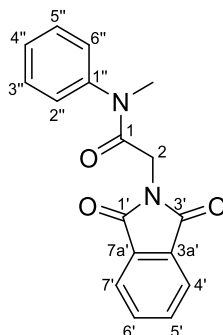
**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 167.8 (C-1, C-3), 163.3 (C-2'), 140.7 (C-7a''), 134.1 (C-5,  
**(101 MHz,** C-6), 132.2 (C-3a, C-7a), 130.6 (C-3a''), 127.5 (C-6''), 125.4 (C-4''),  
**Tetrachlorethan-*d*<sub>2</sub>,** 124.4 (C-5''), 123.5 (C-4, C-7), 117.2 (C-7''), 55.5 (C-2''), 40.3 (C-1'),  
**70 °C)** 36.5 (C-3''), 21.4 (2''-CH<sub>3</sub>)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3101, 3066, 2968, 1727, 1666, 1484, 1425, 1393, 1380,  
 1344, 1324, 1281, 951, 769

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 320 (48) [M]<sup>+</sup>, 160 (100), 133 (54), 118 (41)

**HRMS (EI)** 320.1157 (berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 320.1155)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-*N*-methyl-*N*-phenylacetamid (117)** $C_{17}H_{14}N_2O_3$  $M_r = 294.31$ 

Die Darstellung von **117** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 7b unter Verwendung von 0.20 mL (1.8 mmol) *N*-Methylanilin und 0.41 g (1.8 mmol) *N*-Phthaloylglycylchlorid.

Ausbeute: 250 mg (46 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 179 °C (Lit: 176-178 °C <sup>[140]</sup>, 177 °C <sup>[186]</sup>)

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.87 – 7.82 (m, 2H, 4'-H, 7'-H), 7.73 – 7.68 (m, 2H, 5'-H, 6'-H), 7.53 – 7.47 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.44 – 7.36 (m, 3H, 2''-H, 4''-H, 6''-H), 4.18 (s, 2H, 2-H), 3.30 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>)

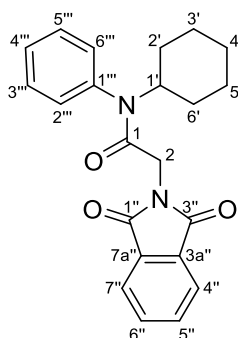
**<sup>13</sup>C-NMR**  
(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 168.1 (C-1', C-3'), 165.8 (C-1), 142.5 (C-1''), 134.1 (C-5', C-6'), 132.4 (C-3a', C-7a'), 130.4 (C-3'', C-5''), 128.7 (C-4''), 127.6 (C-2'', C-6''), 123.6 (C-4', C-7'), 39.9 (C-2), 37.9 (N-CH<sub>3</sub>)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1770, 1721, 1668, 1596, 1494, 1468, 1420, 1384, 1325, 1275, 1118, 954, 778, 768, 715, 698

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 294 (54) [M]<sup>+</sup>, 160 (100), 134 (78), 107 (58)

**HRMS (EI)** 294.0999 (berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>++</sup>: 294.0999)

**HPLC-Reinheit** > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm)

***N*-Cyclohexyl-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-*N*-phenylacetamid (118)** $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$  $M_r = 362.43$ 

Die Darstellung von **118** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 7a unter Verwendung von 0.20 mL (1.1 mmol) *N*-Cyclohexylanilin und 0.25 g (1.1 mmol) *N*-Phthaloylglycylchlorid. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 230 mg (57 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 193 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   $\delta$  (ppm) = 7.87 – 7.80 (m, 2H, 4''-H, 7''-H), 7.73 – 7.66 (m, 2H, 5''-H, 6''-H), 7.54 – 7.41 (m, 3H, 3'''-H, 4'''-H, 5'''-H), 7.32 – 7.28 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 4.52 (tt,  $J_1 = 12.2$  Hz,  $J_2 = 3.6$  Hz, 1H, 1'-H), 3.99 (s, 2H, 2-H), 1.91 – 1.83 (m, 2H, 2'-H), 1.76 – 1.67 (m, 2H, 5'-H), 1.58 – 1.51 (m, 1H, 4'-H), 1.40 – 1.28 (m, 2H, 3'-H), 1.14 – 1.02 (m, 2H, 6'-H), 0.97 – 0.87 (m, 1H, 4'-H)

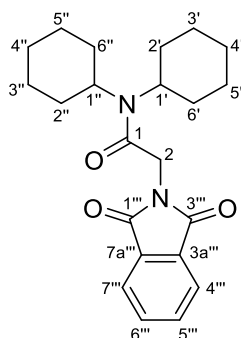
**$^{13}\text{C-NMR}$**   $\delta$  (ppm) = 168.2 (C-1'', C-3''), 165.2 (C-1), 137.8 (C-1'''), 134.0 (C-5'', C-6''), 132.4 (C-3a'', C-7a''), 130.5 (C-2'', C-6'''), 129.8 (C-3''', C-5'''), 129.1 (C-4'''), 123.5 (C-4'', C-7''), 55.4 (C-1'), 40.6 (C-2), 31.5 (C-2', C-6'), 25.8 (C-3', C-5'), 25.4 (C-4')

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2943, 2859, 1717, 1662, 1415, 1389, 1295, 1107, 951, 729, 718, 711

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 362 (10) [ $\text{M}^+$ ], 280 (89), 174 (30), 161 (48), 160 (100), 93 (22), 83 (46)

**HRMS (EI)** 362.1624 (berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3^{*+}$ : 362.1625)

**HPLC-Reinheit** > 99 % ( $\lambda = 210$  nm)

***N,N*-Dicyclohexyl-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)acetamid (119)** $C_{22}H_{28}N_2O_3$  $M_r = 368.48$ 

Die Darstellung von **119** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 7a unter Verwendung von 0.20 mL (1.0 mmol) *N,N*-Dicyclohexylamin und 0.23 g (1.0 mmol) *N*-Phthaloylglycylchlorid. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1 sowie Dichlormethan/Methanol 95:5) und anschließende Umkristallisation aus Isohexan.

Ausbeute: 21 mg (6 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 183 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   
(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  (ppm) =  $\delta$  (ppm) = 7.88 – 7.82 (m, 2H, 4'''-H, 7'''-H), 7.72 – 7.66 (m, 2H, 5'''-H, 6'''-H), 4.44 (s, 2H, 2-H), 3.49 – 3.40 (m, 1H, 1'-H), 3.15 – 2.89 (m, 1H, 1''-H), 2.47 – 2.19 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 1.94 – 1.83 (m, 4H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H), 1.78 – 1.66 (m, 3H, 4'-H, 3''-H, 5''-H), 1.62 – 1.44 (m, 5H, 2'-H, 6'-H, 2''-H, 4''-H, 6''-H), 1.41 – 1.28 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 1.23 – 1.03 (m, 4H, 4'-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H)

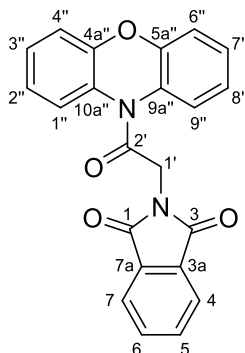
**$^{13}\text{C-NMR}$**   
(101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  (ppm) = 168.3 (C-1''', C-3'''), 163.9 (C-1), 134.0 (C-5''', C-6'''), 132.5 (C-3a''', C-7a'''), 123.6 (C-4''', C-7'''), 57.4 (C-1'), 56.5 (C-1''), 40.5 (C-2), 31.4 (C-2', C-6'), 30.0 (C-2'', C-6''), 26.6 (C-3'', C-5''), 26.1 (C-3', C-5'), 25.4 (C-4''), 25.3 (C-4')

**IR (ATR)**  
 $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3060, 3001, 2980, 2930, 2845, 1722, 1650, 1442, 1422, 1387, 1301, 1109, 727, 714

**MS (EI)**  
 $m/z$  (%) = 368 (27) [ $\text{M}^+$ ], 285 (24), 208 (38), 161 (36), 160 (100), 126 (50), 98 (23), 83 (81)

**HRMS (EI)**  
368.2092 (berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3^{+}$ : 368.2094)

**HPLC-Reinheit**  
> 99 % ( $\lambda = 210$  nm)

**2-[2-Oxo-2-(10*H*-phenoxazin-10-yl)ethyl]isoindolin-1,3-dion (120)** $C_{22}H_{14}N_2O_4$  $M_r = 370.36$ 

Die Darstellung von **120** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 7a unter Verwendung von 0.17 g (0.93 mmol) Phenoxazin und 0.21 g (0.94 mmol) *N*-Phthaloylglycylchlorid. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1) und anschließende Umkristallisation aus Isohexan.

Ausbeute: 99 mg (29 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 184 °C

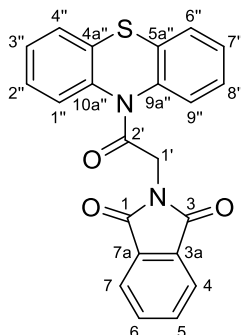
**$^1H$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 7.90 – 7.83 (m, 2H, 4-H, 7-H), 7.76 – 7.67 (m, 2H, 5-H, 6-H),  
**(400 MHz,  $CDCl_3$ )** 7.57 (dd,  $J_1 = 7.9$  Hz,  $J_2 = 1.4$  Hz, 2H, 1''-H, 9''-H), 7.24 (ddd,  $J_1 = 8.2$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz,  $J_3 = 1.5$  Hz, 2H, 3''-H, 7''-H), 7.18 (dd,  $J_1 = 8.2$  Hz,  $J_2 = 1.6$  Hz, 2H, 4''-H, 6''-H), 7.14 (ddd,  $J_1 = 7.9$  Hz,  $J_2 = 7.1$  Hz,  $J_3 = 1.6$  Hz, 2H, 2''-H, 8''-H), 4.75 (s, 2H, 1'-H)

**$^{13}C$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 167.9 (C-1, C-3), 165.4 (C-2'), 151.2 (C-4a'', C-5a''), 134.3  
**(101 MHz,  $CDCl_3$ )** (C-5, C-6), 132.3 (C-3a, C-7a), 128.4 (C-9a'', C-10a''), 127.7 (C-3'', C-7''), 124.9 (C-1'', C-9''), 123.7 (C-2'', C-8''), 123.7 (C-4, C-7), 117.5 (C-4'', C-6''), 40.2 (C-1')

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 1714, 1689, 1480, 1417, 1393, 1299, 1267, 752, 714

**HRMS (ESI)** 371.1028 (berechnet für  $C_{22}H_{15}N_2O_4^+$  [M+H] $^+$ : 371.1026)

**HPLC-Reinheit** > 99 % ( $\lambda = 210$  nm)

2-[2-Oxo-2-(10*H*-phenothiazin-10-yl)ethyl]isoindolin-1,3-dion (**121**) $C_{22}H_{14}N_2O_3S$  $M_r = 386.43$ 

Die Darstellung von **121** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 7a unter Verwendung von 0.20 g (1.0 mmol) Phenothiazin und 0.23 g (1.0 mmol) *N*-Phthaloylglycylchlorid. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1) und anschließende Umkristallisation aus Isohexan.

Ausbeute: 42 mg (11 %)

violetter Feststoff

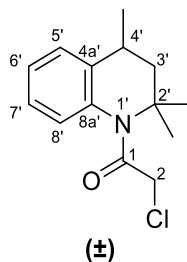
**Schmelzpunkt:** 238 °C (Lit.: 232-324 °C <sup>[139]</sup>, 232-236 °C <sup>[187]</sup>)

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 $\delta$  (ppm) = 7.88 – 7.83 (m, 2H, 4-H, 7-H), 7.74 – 7.68 (m, 2H, 5-H, 6-H), 7.63 (dd,  $J_1 = 8.0$  Hz,  $J_2 = 1.3$  Hz, 2H, 1''-H, 9''-H), 7.48 (dd,  $J_1 = 7.8$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz, 2H, 4''-H, 6''-H), 7.35 (ddd,  $J_1 = 7.9$  Hz,  $J_2 = 7.7$  Hz,  $J_3 = 1.5$  Hz, 2H, 2''-H, 8''-H), 7.27 (ddd,  $J_1 = 7.7$  Hz,  $J_2 = 7.6$  Hz,  $J_3 = 1.4$  Hz, 2H, 3''-H, 7''-H), 4.57 (s, 2H, 1'-H)

**<sup>13</sup>C-NMR**  
(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 $\delta$  (ppm) = 167.9 (C-1, C-3), 165.4 (C-2'), 137.8 (C-9a'', C-10a''), 134.2 (C-5, C-6), 133.5 (C-4a'', C-5a''), 132.3 (C-3a, C-7a), 128.4 (C-4'', C-6''), 127.5 (C-3'', C-7''), 127.3 (C-2'', C-8''), 127.0 (C-1'', C-9''), 123.7 (C-4, C-7), 40.3 (C-1')

**IR (ATR)**  
 $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2367, 1712, 1697, 1457, 1419, 1363, 1276, 1258, 1106, 948, 763, 714

**HRMS (ESI)** 387.0798 (berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 387.0798)**HPLC-Reinheit** > 99 % ( $\lambda = 210$  nm)

**(*RS*)-2-Chlor-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (123)**C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>ClNOM<sub>r</sub> = 251.75

In 25 mL Aceton werden 3.20 g (18.3 mmol) (*RS*)-2,2,4-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**109**) gelöst. Im Eisbad werden 3.03 g (21.9 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zugegeben und langsam über 1 h 4.5 mL (56 mmol) Chloracetylchlorid zugetropft und weitere 15 h gerührt wobei langsam auf Raumtemperatur erwärmt wird. Der Ansatz wird mit 50 mL Wasser versetzt und mit 3 × 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 1.67 g (36 %)

beigefarbener Feststoff

**Schmelzpunkt:** 79 °C (Lit.: 31-32 °C [188])

**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 7.24 – 7.15 (m, 3H, 5'-H, 6'-H, 7'-H), 7.00 – 6.94 (m, 1H, 8'-H), 4.03 – 4.05 (m, 2H, 2'-H), 2.78 (dq, *J*<sub>1</sub> = 13.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.8 Hz, *J*<sub>3</sub> = 2.7 Hz, 1H, 4'-H), 1.88 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.69 (s, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.50 (s, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 1.24 (dd, *J*<sub>1</sub> = 13.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.6 Hz, 1H, 3'-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 168.3 (C-1), 141.2 (C-4a'), 138.3 (C-8a'), 126.5 (C-7'), 125.9 (C-6'), 124.3 (C-8'), 123.5 (C-5'), 59.9 (C-2'), 51.8 (C-3'), 44.2 (C-2), 29.1 (C-4'), 27.8 (2'-CH<sub>3</sub>), 25.5 (2'-CH<sub>3</sub>), 16.9 (4'-CH<sub>3</sub>)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3055, 2970, 2935, 2876, 1659, 1490, 1456, 1350, 1302, 1233, 768, 702

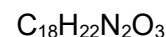
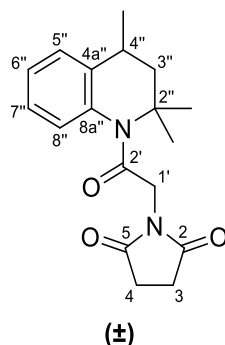
**MS (EI)** *m/z* (%) = 253 (12) [(<sup>37</sup>Cl) M]<sup>+</sup>, 251 (34) [(<sup>35</sup>Cl) M]<sup>+</sup>, 236 (65), 160 (100), 144 (25)

**HRMS (EI)** 251.1075 (berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>18</sub><sup>35</sup>ClNO<sup>+</sup>: 251.1071)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**(*RS*)-1-[2-Oxo-2-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]pyrrolidin-2,5-dion**  
**(124)**





$$M_r = 314.39$$

203 mg (0.806 mmol) (*RS*)-2-Chlor-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (**123**) sowie 80.0 mg (0.807 mmol) Succinimid werden unter Zugabe von 263 mg (0.807 mmol)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  in 0.6 mL wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und bei 70 °C 20 h gerührt. Es werden 20 mL Wasser zugesetzt und mit 3 × 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 219 mg (86 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 91 °C

**$^1\text{H}$ -NMR**  
(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.25 – 7.16 (m, 4H, 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H), 4.64 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H, 1'-H), 3.85 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H, 1'-H), 2.85 (dq,  $J_1$  = 12.9 Hz,  $J_2$  = 6.8 Hz,  $J_3$  = 2.7 Hz, 1H, 4''-H), 2.71 (s, 4H, 3-H, 4-H), 1.84 (dd,  $J_1$  = 12.7 Hz,  $J_2$  = 2.7 Hz, 1H, 3''-H), 1.66 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.34 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.22 (dd,  $J_1$  = 12.9 Hz,  $J_2$  = 12.6 Hz, 1H, 3''-H)

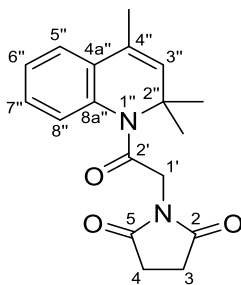
**$^{13}\text{C}$ -NMR**  
(126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 176.8 (C-2, C-5), 166.5 (C-2'), 141.7 (C-4a''), 137.5 (C-8a''), 126.5 (C-7''), 125.9 (C-6''), 125.2 (C-8''), 123.5 (C-5''), 60.3 (C-2''), 51.9 (C-3''), 43.0 (C-1'), 29.3 (C-4''), 28.3 (C-3, C-4), 27.9 (2''-CH<sub>3</sub>), 25.7 (2''-CH<sub>3</sub>), 17.0 (4''-CH<sub>3</sub>)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3012, 2966, 2935, 2877, 1706, 1675, 1493, 1425, 1406, 1366, 1324, 1308, 1241, 1172, 772

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 314 (34) [ $\text{M}^+$ ], 160 (100), 146 (41), 112 (35)

**HRMS (EI)** 314.1627 (berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3^{+}$ : 314.1625)

**HPLC-Reinheit** 99 % ( $\lambda$  = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)

1-[2-Oxo-2-(2,2,4-trimethylchinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]pyrrolidin-2,5-dion (125)C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>M<sub>r</sub> = 312.37

225 mg (0.901 mmol) 2-Chlor-1-(2,2,4-trimethylchinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (**162**) sowie 140 mg (1.41 mmol) Succinimid werden unter Zugabe von 257 mg (0.789 mmol) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 0.6 mL wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und 15 h bei 70 °C gerührt. Es werden 20 mL Wasser zugesetzt und mit 3 × 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 177 mg (63 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 125 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 7.32 – 7.29 (m, 1H, 8''-H), 7.27 – 7.24 (m, 1H, 5''-H), 7.24 – 7.15 (m, 2H, 6''-H, 7''-H), 5.57 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H, 3''-H), 4.37 (s, 2H, 1'-H), 2.73 (s, 4H, 3-H, 4-H), 2.05 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 6H, 2''-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 176.8 (C-2, C-5), 167.0 (C-2'), 136.4 (C-3''), 135.5 (C-8a''), 130.2 (C-4a''), 128.0 (C-4''), 127.7 (C-6''), 125.7 (C-7''), 124.6 (C-8''), 123.4 (C-5''), 59.1 (C-2''), 43.2 (C-1'), 28.4 (C-3, C-4), 26.5 (2''-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.9 (4''-CH<sub>3</sub>)

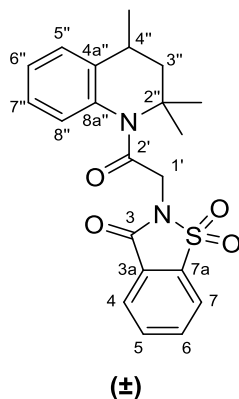
**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3059, 3011, 2996, 2983, 2944, 1710, 1672, 1491, 1432, 1403, 1344, 1287, 1252, 1166, 760

**MS (EI)** *m/z* (%) = 312 (2) [M]<sup>+</sup>, 297 (29), 158 (100), 112 (19)

**HRMS (EI)** 312.1478 (berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 312.1468)

**HPLC-Reinheit** 98 % (λ = 210 nm), 99 % (λ = 254 nm)

**(*RS*)-2-[2-Oxo-2-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]benzo[*d*]isothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxid (126)**



$C_{21}H_{22}N_2O_4S$

$M_r = 398.48$

204 mg (0.810 mmol) (*RS*)-2-Chlor-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (**123**) sowie 150 mg (0.819 mmol) Saccharin werden unter Zugabe von 265 mg (0.814 mmol)  $Cs_2CO_3$  in 0.6 mL wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und bei 70 °C 20 h gerührt. Es werden 20 mL Wasser zugesetzt und mit 3 × 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Isohexan/Ethylacetat 9:1 → 4:1) werden das Kupplungsprodukt **126** (eluiert zuletzt), das hydrolysierte Edukt **128** (eluiert als zweites) sowie nicht umgesetztes Edukt **123** (eluiert zuerst) getrennt.

Ausbeute: 47 mg (15 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 185 °C

**$^1H$ -NMR**  
(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8.09 – 8.05 (m, 1H, 4-H), 7.93 – 7.89 (m, 1H, 7-H), 7.89 – 7.79 (m, 2H, 5-H, 6-H), 7.29 – 7.21 (m, 4H, 5''-H, 6''-H, 7''-H), 7.18 – 7.12 (m, 1H, 8''-H), 4.84 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H, 1'-H), 4.05 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H, 1'-H), 2.90 (dq,  $J_1 = 13.6$  Hz,  $J_2 = 6.8$ ,  $J_3 = 2.6$  Hz, 1H, 4''-H), 1.87 (dd,  $J_1 = 12.7$  Hz,  $J_2 = 2.6$  Hz, 1H, 3''-H), 1.70 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.36 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.25 (dd,  $J = 13.6$  Hz,  $J_2 = 12.4$  Hz, 1H, 3''-H)

**$^{13}C$ -NMR**  
(101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 165.4 (C-2'), 159.2 (C-3), 141.9 (C-4a''), 138.0 (C-7a), 137.4 (C-8a''), 134.9 (C-6), 134.4 (C-5), 127.6 (C-3a), 126.6 (C-7''),

126.2 (C-6"), 125.5 (C-4), 125.0 (C-8"), 123.8 (C-5"), 121.2 (C-7),  
60.5 (C-2"), 51.8 (C-3"), 42.5 (C-1'), 29.4 (C-4"), 27.9 (2"-CH<sub>3</sub>), 25.7  
(2"-CH<sub>3</sub>), 17.0 (4"-CH<sub>3</sub>)

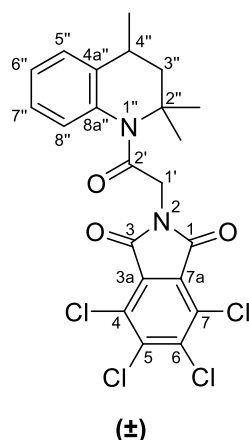
**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3091, 3066, 2958, 2934, 2876, 1732, 1657, 1335, 1316,  
1302, 1244, 1181, 762, 749, 672, 581

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 398 (50) [M]<sup>+</sup>, 196 (69), 160 (85), 146 (100)

**HRMS (EI)** 398.1298 (berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sup>++</sup>: 398.1295)

**HPLC-Reinheit** > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**(*RS*)-4,5,6,7-Tetrachlor-2-[2-oxo-2-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]isoindolin-1,3-dion (127)**



$$M_r = 500.20$$

Unter Stickstoffatmosphäre werden 104 mg (0.413 mmol) (*RS*)-2-Chlor-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (**123**) sowie 244 mg (0.788 mmol) Tetrachlorphthalimid unter Zugabe von 119 mg (0.794 mmol) Natriumiodid sowie 3 g Molekularsieb 4 Å in 4 mL trockenem Dioxan dispergiert. Langsam werden 0.5 mL (0.5 mmol) LiHMDS (1M Lösung in Toluol) zugegeben und bei 105 °C 48 h gerührt. Nach Abkühlen wird das Molekularsieb abfiltriert und mit Dichlormethan nachgespült. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Brine gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 111 mg (54 %)

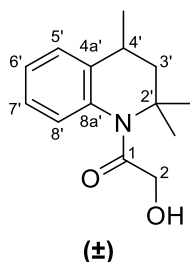
gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 189 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.25 – 7.17 (m, 4H, 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H), 4.81 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, 1'-H), 4.05 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, 1'-H), 2.87 (dq, *J*<sub>1</sub> = 13.5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.7 Hz, *J*<sub>3</sub> = 2.6 Hz, 1H, 4''-H), 1.86 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.7 Hz, 1H, 3''-H), 1.66 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.22 (dd, *J*<sub>1</sub> = 13.5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.7 Hz, 1H, 3''-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 166.3 (C-2'), 163.3 (C-1, C-3), 141.8 (C-4a''), 140.1 (C-5, C-6), 137.4 (C-8a''), 129.8 (C-4, C-7), 127.9 (C-3a, C-7a), 126.6 (C-7''), 126.1 (C-6''), 125.1 (C-8''), 123.6 (C-5''), 60.5 (C-2''), 51.7 (C-3''), 42.9 (C-1'), 29.3 (C-4''), 27.9 (2''-CH<sub>3</sub>), 25.8 (2''-CH<sub>3</sub>), 16.9 (4''-CH<sub>3</sub>)

<b>IR (ATR)</b>	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 2958, 2923, 2879, 1785, 1723, 1666, 1425, 1397, 1311, 1295, 1130, 761, 740
<b>MS (EI)</b>	$m/z$ (%) = 504 (2) [( <sup>35</sup> Cl, <sup>37</sup> Cl <sub>3</sub> ) M] <sup>+</sup> , 502 (8) [( <sup>35</sup> Cl <sub>2</sub> , <sup>37</sup> Cl <sub>2</sub> ) M] <sup>+</sup> , 500 (14) [( <sup>35</sup> Cl <sub>3</sub> , <sup>37</sup> Cl) M] <sup>+</sup> , 498 (12) [( <sup>35</sup> Cl <sub>4</sub> ) M] <sup>+</sup> , 298 (24), 202 (24), 160 (80), 146 (100)
<b>HRMS (EI)</b>	498.0065 (berechnet für C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : 498.0072)
<b>HPLC-Reinheit</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**(*RS*)-2-Hydroxy-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (128)**C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>M<sub>r</sub> = 233.31

204 mg (0.810 mmol) (*RS*)-2-Chlor-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (**123**) sowie 150 mg (0.819 mmol) Saccharin werden unter Zugabe von 265 mg (0.814 mmol) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 0.6 mL wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und bei 70 °C 20 h gerührt. Es werden 20 mL Wasser zugesetzt und mit 3 × 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Isohexan/Ethylacetat 9:1 → 4:1) werden das nicht umgesetzte Edukt **123** (eluiert zuerst), das hydrolysierte Edukt **128** (eluiert als zweites) sowie das Kupplungsprodukt **126** (eluiert zuletzt) getrennt.

Ausbeute: 61 mg (32 %)

gelbe Kristalle

**Schmelzpunkt:** 54 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.25 – 7.19 (m, 2H, 5'-H, 6'-H), 7.19 – 7.12 (m, 1H, 7'-H), 6.99 – 6.95 (m, 1H, 8'-H), 4.46 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4.0 Hz, 1H, 2-H), 3.68 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 5.8 Hz, 1H, 2-H), 3.37 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4.1 Hz, 1H, OH), 2.81 – 2.71 (m, 1H, 4'-H), 1.85 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.8 Hz, 1H, 3'-H), 1.73 (s, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.49 (s, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 1.22 (dd, *J*<sub>1</sub> = 13.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.9 Hz, 1H, 3'-H)

**<sup>13</sup>C-NMR**  
(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 173.3 (C-1), 141.7 (C-4a'), 136.8 (C-8a'), 126.2 (C-7'), 126.1 (C-6'), 124.7 (C-8'), 123.6 (C-5'), 62.8 (C-2), 60.1 (C-2'), 51.8 (C-3'), 29.3 (C-4'), 27.9 (2'-CH<sub>3</sub>), 26.0 (2'-CH<sub>3</sub>), 17.1 (4'-CH<sub>3</sub>)

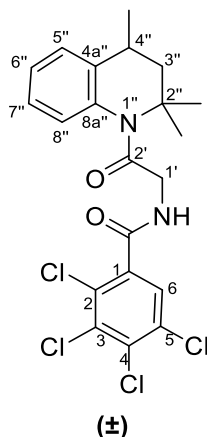
**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3462, 2957, 2926, 1645, 1489, 1453, 1335, 1298, 1078, 771

**MS (EI)** *m/z* (%) = 233 (65) [M]<sup>+</sup>, 218 (24), 160 (70), 146 (100)

**HRMS (EI)** 233.1411 (berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 233.1410)

**HPLC-Reinheit** 99 % (λ = 210 nm), 99 % (λ = 254 nm)

**(*RS*)-2,3,4,5-Tetrachlor-*N*-[2-oxo-2-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]benzamid (129)**



$$M_r = 474.20$$

Unter Stickstoffatmosphäre werden 182 mg (0.723 mmol) (*RS*)-2-Chlor-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (**123**) sowie 201 mg (0.706 mmol) Tetrachlorphthalimid unter Zugabe von 123 mg (0.893 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 55 mg (0.37 mmol) Natriumiodid sowie 3 g Molekularsieb 4 Å in 4 mL trockenem DMSO dispergiert und 60 h bei 110 °C gerührt. Nach Abkühlen wird das Molekularsieb abfiltriert und mit Ethylacetat nachgespült. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Brine gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 177 mg (53 %)

gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 168 °C

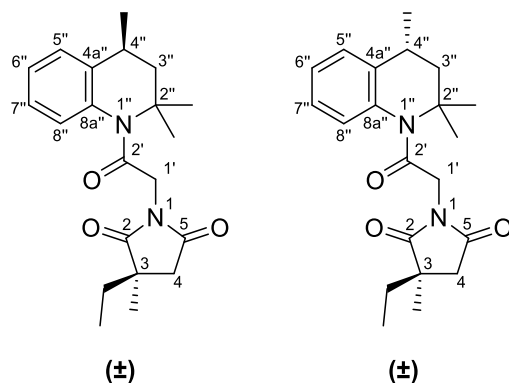
**$^1\text{H-NMR}$**   
**(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) = 7.61 (s, 1H, 6-H), 7.25 – 7.18 (m, 3H, 5''-H, 6''-H, 7''-H), 7.09 – 7.00 (m, 2H, NH, 8''-H), 4.54 (dd,  $J_1 = 17.1$  Hz,  $J_2 = 4.3$  Hz, 1H, 1'-H), 3.87 (dd,  $J_1 = 17.1$  Hz,  $J_2 = 4.9$  Hz, 1H, 1'-H), 2.79 (dq,  $J_1 = 13.3$  Hz,  $J_2 = 6.8$  Hz,  $J_3 = 2.7$  Hz, 1H, 4''-H), 1.86 (dd,  $J_1 = 12.9$  Hz,  $J_2 = 2.7$  Hz, 1H, 3''-H), 1.71 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.34 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.28 – 1.18 (m, 1H, 3''-H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**   
**(101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) = 168.8 (C-2'), 164.0 (CONH), 141.8 (C-4a''), 137.0 (C-8a''), 135.5 (C-3), 134.9 (C-4), 134.5 (C-5), 132.9 (C-1), 129.6 (C-2), 128.4 (C-6), 126.7 (C-7''), 126.4 (C-6''), 125.0 (C-8''), 123.7 (C-5''), 60.3 (C-2''), 51.9 (C-3''), 45.2 (C-1'), 29.4 (C-4''), 27.8 (2''-CH<sub>3</sub>), 26.0 (2''-CH<sub>3</sub>), 17.0 (4''-CH<sub>3</sub>)



<b>IR (ATR)</b>	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3274, 3056, 2980, 2930, 1644, 1489, 1381, 1297, 760
<b>MS (EI)</b>	$m/z$ (%) = 472 (65) [M] <sup>+</sup> , 324 (40), 322 (42), 281 (47), 270 (57), 219 (43), 181 (81), 170 (100)
<b>HRMS (EI)</b>	472.0290 (berechnet für C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> <sup>35</sup> Cl <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 472.0297)
<b>HPLC-Reinheit</b>	99 % ( $\lambda$ = 210 nm), 96 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**(*RS*)-3-Ethyl-3-methyl-1-[2-oxo-2-((*SR*)-2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]pyrrolidin-2,5-dion und (*RS*)-3-Ethyl-3-methyl-1-[2-oxo-2-((*RS*)-2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]pyrrolidin-2,5-dion (130)**  
(racemische Mischung der Diastereomere)



$$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$$

$$M_r = 356.47$$

Unter Stickstoffatmosphäre werden 162 mg (0.643 mmol) (*RS*)-2-Chlor-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (**123**) sowie 141 mg (0.997 mmol) (*RS*)-Ethosuximid unter Zugabe von 161 mg (1.16 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 60 mg (0.40 mmol) Natriumiodid sowie 3 g Molekularsieb 4 Å in 5 mL trockenem DMSO gelöst und 15 h bei 110 °C gerührt. Nach Abkühlen wird das Molekularsieb abfiltriert und mit Ethylacetat nachgespült. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Brine gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 80:20) gereinigt.

Ausbeute: 174 mg (76 %)

farbloses Öl

**$^1\text{H}$ -NMR**

**(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

**Gemisch der Diastereomeren im Verhältnis 1:1; Signale den einzelnen Verbindungen nicht eindeutig zuordenbar**

$\delta$  (ppm) = 7.22 – 7.11 (m,  $2 \times 4\text{H}$ , 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H), 4.59 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, 1'-H), 4.58 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, 1'-H), 3.78 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, 1'-H), 3.77 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, 1'-H), 2.84 (dq,  $J_1 = 13.3$  Hz,  $J_2 = 6.8$  Hz,  $J_3 = 2.7$  Hz,  $2 \times 1\text{H}$ , 4''-H), 2.63 (d,  $J = 18.1$  Hz, 1H, 4-H), 2.62 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1H, 4-H), 2.41 (d,  $J = 18.1$  Hz, 1H, 4-H), 2.39 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1H, 4-H), 1.82 (dd,  $J = 12.8, 2.7$  Hz,  $2 \times 1\text{H}$ , 3''-H), 1.77 – 1.66 (m,  $2 \times 1\text{H}$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 1.64 (s, 3H, 2''- $\text{CH}_3$ ), 1.63 (s, 3H, 2''- $\text{CH}_3$ ), 1.62 – 1.54 (m,  $2 \times 1\text{H}$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 1.43 (s,  $2 \times 3\text{H}$ , 2''- $\text{CH}_3$ ), 1.31 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $2 \times 3\text{H}$ , 4''- $\text{CH}_3$ ), 1.27 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ), 1.27 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ), 1.20 (dd,  $J_1$

= 13.3 Hz,  $J_2$  = 12.8 Hz, 2 × 1H, 3''-H), 0.87 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.87 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR**  
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

**Gemisch der Diastereomeren im Verhältnis 1:1; Signale den einzelnen Verbindungen nicht eindeutig zuordenbar**

δ (ppm) = 182.5 (C-2), 182.5 (C-2), 175.8 (C-5), 175.7 (C-5), 166.6 (C-2'), 166.6 (C-2'), 141.6 (C-4a''), 141.6 (C-4a''), 137.5 (C-8a''), 137.5 (C-8a''), 126.4 (C-7''), 126.3 (C-7''), 125.7 (C-6''), 125.7 (C-6''), 125.1 (C-8''), 125.1 (C-8''), 123.5 (C-5''), 123.4 (C-5''), 60.1 (C-2''), 60.1 (C-2''), 51.8 (C-3''), 51.8 (C-3''), 44.3 (C-3), 44.3 (C-3), 42.8 (C-1'), 42.8 (C-1'), 40.5 (C-4), 40.5 (C-4), 31.0 (3-CH<sub>2</sub>), 30.9 (3-CH<sub>2</sub>), 29.2 (C-4''), 29.2 (C-4''), 27.8 (2''-CH<sub>3</sub>), 27.8 (2''-CH<sub>3</sub>), 25.6 (2''-CH<sub>3</sub>), 25.6 (2''-CH<sub>3</sub>), 23.9 (3-CH<sub>3</sub>), 23.8 (3-CH<sub>3</sub>), 16.9 (4''-CH<sub>3</sub>), 16.9 (4''-CH<sub>3</sub>), 8.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 8.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**IR (ATR)**

$\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3031, 3016, 2965, 2929, 2875, 1712, 1676, 1490, 1454, 1418, 1373, 1308, 1208, 1146, 756

**MS (EI)**

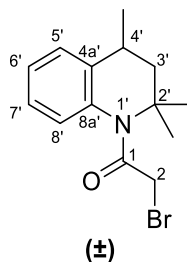
$m/z$  (%) = 356 (62) [M]<sup>+</sup>, 215 (20), 175 (25), 174 (24), 161 (100), 155 (48), 148 (56)

**HRMS (EI)**

356.2102 (berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 356.2100)

**HPLC-Reinheit**

97 % (λ = 210 nm), 96 % (λ = 254 nm)

**(*RS*)-2-Brom-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (131)**C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrNOM<sub>r</sub> = 296.21

In 35 mL Aceton werden 4.01 g (22.9 mmol) (*RS*)-2,2,4-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**109**) gelöst. Im Eisbad werden 4.73 g (34.2 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zugegeben und 15 min gerührt. Anschließend werden langsam über 1 h 5.5 mL (63 mmol) Bromacetyl bromid zugetropft und weitere 15 h gerührt wobei langsam auf Raumtemperatur erwärmt wird. Der Ansatz wird mit 50 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.5 g (52 %)

gelbes Öl

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)      δ (ppm) = 7.24 – 7.14 (m, 3H, 5'-H, 6'-H, 7'-H), 7.02 – 6.94 (m, 1H, 8'-H), 4.03 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, 2-H), 3.82 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, 2-H), 2.80 (dq, *J*<sub>1</sub> = 13.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.8 Hz, *J*<sub>3</sub> = 2.6 Hz, 1H, 4'-H), 1.88 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.7 Hz, 1H, 3'-H), 1.68 (s, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.49 (s, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 1.24 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H, 3'-H)

**<sup>13</sup>C-NMR**  
(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)      δ (ppm) = 168.3 (C-1), 141.2 (C-4a'), 138.5 (C-8a'), 126.4 (C-7'), 125.9 (C-6'), 124.4 (C-8'), 123.4 (C-5'), 59.8 (C-2'), 51.8 (C-3'), 30.9 (C-2), 29.1 (C-4'), 27.8 (2'-CH<sub>3</sub>), 25.1 (2'-CH<sub>3</sub>), 16.9 (4'-CH<sub>3</sub>)

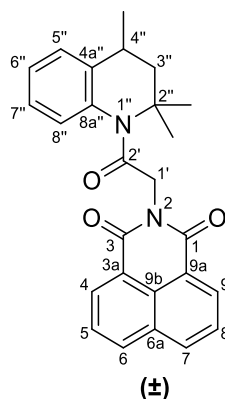
**IR (ATR)**       $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3055, 3002, 2989, 2965, 2934, 2876, 1654, 1490, 1342, 1208, 1196, 768, 650

**MS (EI)**      *m/z* (%) = 297 (50) [(<sup>81</sup>Br) M]<sup>+</sup>, 295 (35) [(<sup>79</sup>Br) M]<sup>+</sup>, 282 (32), 280 (32), 160 (100)

**HRMS (EI)**      295.0577 (berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrNO: 295.0572)

**HPLC-Reinheit**      > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**(*RS*)-2-[2-Oxo-2-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-1*H*-benzo[*de*]isochinolin-1,3(2*H*)-dion (132)**



$$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$$

$$M_r = 412.49$$

**Methode A:**

296 mg (1.00 mmol) (*RS*)-2-Brom-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (**131**) werden in 15 mL trockenem DMF gelöst. Unter Rühren werden 201 mg (1.02 mmol) Naphthalimid und 139 mg (1.01 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  zugegeben und 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Mischung mit 50 mL Wasser versetzt und mit 3 × 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Brine gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 190 mg (47 %)

farbloser Feststoff

**Methode B:**

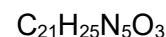
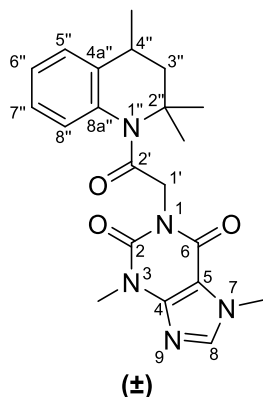
Die Darstellung von **132** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 8 unter Verwendung von 169 mg (0.569 mmol) (*RS*)-2-Brom-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (**131**) und 257 mg (1.30 mmol) Naphthalimid. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 136 mg (58 %)

farbloser Feststoff

<b>Schmelzpunkt:</b>	191 °C
<b><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)</b>	δ (ppm) = 8.58 (dd, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 2H, 4-H, 9-H), 8.20 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, 2H, 6-H, 7-H), 7.73 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, 2H, 5-H, 8-H), 7.44 – 7.40 (m, 1H, 8''-H), 7.28 – 7.17 (m, 3H, 5''-H, 6''-H, 7''-H), 5.46 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, 1'-H), 4.47 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, 1'-H), 2.98 (dq, $J_1 = 13.4$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz, $J_3 = 2.6$ Hz, 1H, 4''-H), 1.87 (dd, $J_1 = 12.8$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H, 3''-H), 1.71 (s, 3H, 2''-CH <sub>3</sub> ), 1.48 (s, 3H, 2''-CH <sub>3</sub> ), 1.37 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 4''-CH <sub>3</sub> ), 1.30 – 1.22 (dd, $J_1 = 13.4$ Hz, $J_2 = 12.7$ Hz, 1H, 3''-H)
<b><sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)</b>	δ (ppm) = 167.9 (C-2'), 164.1 (C-1, C-3), 141.7 (C-4a''), 137.9 (C-8a''), 134.1 (C-6, C-7), 131.6 (C-6a), 131.4 (C-4, C-9), 128.4 (C-9b), 126.8 (C-5, C-8), 126.3 (C-7''), 125.5 (C-6''), 125.3 (C-8''), 123.3 (C-5''), 122.5 (C-3a, C-9a), 60.0 (C-2''), 52.0 (C-3''), 44.6 (C-1'), 29.3 (C-4''), 27.9 (2''-CH <sub>3</sub> ), 25.8 (2''-CH <sub>3</sub> ), 16.9 (4''-CH <sub>3</sub> )
<b>IR (ATR)</b>	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3062, 3016, 2994, 2981, 2957, 2933, 1701, 1667, 1586, 1383, 1308, 1249, 1237, 777
<b>MS (EI)</b>	$m/z$ (%) = 412 (20) [M] <sup>+</sup> , 270 (15), 238 (45), 210 (100), 175 (35)
<b>HRMS (EI)</b>	412.1777 (berechnet für C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : 412.1787)
<b>HPLC-Reinheit</b>	> 99 % ( $\lambda = 210$ nm), > 99 % ( $\lambda = 254$ nm)

**(*RS*)-3,7-Dimethyl-1-[2-oxo-2-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (133)**



$$M_r = 395.46$$

305 mg (1.03 mmol) (*RS*)-2-Brom-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (**131**) werden in 7 mL trockenem DMF gelöst. Unter Rühren werden 191 mg (1.06 mmol) Theobromin, 181 mg (1.31 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und 34 mg (0.10 mmol) Tetrabutylammoniumbromid zugegeben und unter Stickstoffatmosphäre 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Mischung mit 50 mL Wasser versetzt und mit 3 × 50 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 154 mg (38 %)

blassgelber Feststoff

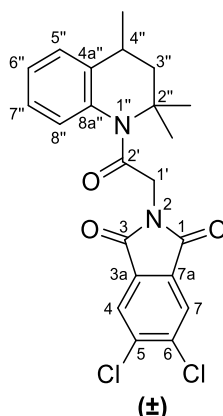
**Schmelzpunkt:** 195 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) = 7.48 (s, 1H, 8-H), 7.33 (dd,  $J_1 = 7.8$  Hz,  $J_2 = 1.7$  Hz, 1H, 8''-H), 7.21 – 7.13 (m, 3H, 5''-H, 6''-H, 7''-H), 5.24 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H, 1'-H), 4.25 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, 1''-H), 3.92 (s, 3H, 7- $\text{CH}_3$ ), 3.52 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ), 2.88 (dq,  $J_1 = 12.3$  Hz,  $J_2 = 6.9$  Hz,  $J_3 = 2.7$  Hz, 1H, 4''-H), 1.82 (dd,  $J_1 = 12.8$  Hz,  $J_2 = 2.7$  Hz, 1H, 3''-H), 1.66 (s, 3H, 2''- $\text{CH}_3$ ), 1.43 (s, 3H, 2''- $\text{CH}_3$ ), 1.31 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, 4''- $\text{CH}_3$ ), 1.20 (dd,  $J_1 = 12.8$  Hz,  $J_2 = 12.3$  Hz, 2H, 3''-H)

<b><sup>13</sup>C-NMR</b> <b>(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)</b>	δ (ppm) = 168.2 (C-2'), 155.0 (C-6), 151.5 (C-2), 149.1 (C-4), 141.7 (C-4a''), 141.6 (C-8), 137.7 (C-8a''), 126.3 (C-7''), 125.6 (C-6''), 125.3 (C-8''), 123.3 (C-5''), 107.5 (C-5), 60.0 (C-2''), 52.0 (C-3''), 45.1 (C-1'), 33.6 (7-CH <sub>3</sub> ), 29.8 (3-CH <sub>3</sub> ), 29.2 (C-4''), 28.0 (2''-CH <sub>3</sub> ), 25.9 (2''-CH <sub>3</sub> ), 16.9 (4''-CH <sub>3</sub> )
<b>IR (ATR)</b>	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3127, 3023, 2993, 2980, 2926, 2890, 2856, 1708, 1672, 1660, 1602, 1489, 1452, 1372, 1308, 1238, 752
<b>MS (EI)</b>	<i>m/z</i> (%) = 395 (25) [M] <sup>+</sup> , 221 (55), 193 (100), 175 (20)
<b>HRMS (EI)</b>	395.1955 (berechnet für C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> : 395.1957)
<b>HPLC-Reinheit</b>	98 % (λ = 210 nm), 99 % (λ = 254 nm)



**(*RS*)-5,6-Dichlor-2-[2-oxo-2-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]isoindolin-1,3-dion (134)**


 $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_3$ 
 $M_r = 431.31$ 

Die Darstellung von **134** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 8 unter Verwendung von 303 mg (1.02 mmol) (*RS*)-2-Brom-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (**131**) und 251 mg (1.16 mmol) 4,5-Dichlorphthalimid. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 9:1).

Ausbeute: 262 mg (60 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 135 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)      δ (ppm) = 7.91 (s, 2H, 4-H, 7-H), 7.24 – 7.19 (m, 4H, 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H), 4.81 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, 1'-H), 4.01 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, 1'-H), 2.88 (dq, *J*<sub>1</sub> = 12.5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.8 Hz, *J*<sub>3</sub> = 2.7 Hz, 1H, 4''-H), 1.86 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.7 Hz, 1H, 3''-H), 1.66 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.24 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.5 Hz, 1H, 3''-H)

**<sup>13</sup>C-NMR**  
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)      δ (ppm) = 166.7 (C-2'), 166.1 (C-1, C-3), 141.8 (C-4a''), 139.0 (C-5, C-6), 137.4 (C-8a''), 131.5 (C-3a, C-7a), 126.6 (C-7''), 126.0 (C-6''), 125.6 (C-4, C-7), 125.1 (C-8''), 123.7 (C-5''), 60.4 (C-2''), 51.8 (C-3''), 42.8 (C-1'), 29.4 (C-4''), 27.9 (2''-CH<sub>3</sub>), 25.8 (2''-CH<sub>3</sub>), 17.0 (4''-CH<sub>3</sub>)

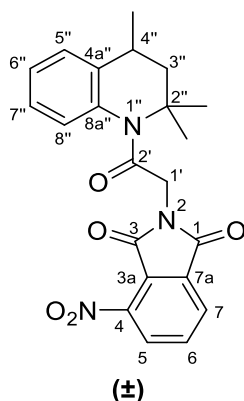
**IR (ATR)**       $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3099, 3070, 3028, 2962, 2926, 2878, 2864, 1777, 1715, 1668, 1488, 1416, 1387, 1307, 1247, 1195, 1143, 754

**MS (EI)**      *m/z* (%) = 434 (3) [(<sup>37</sup>Cl<sub>2</sub>) M]<sup>+</sup>, 432 (15) [(<sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl) M]<sup>+</sup>, 430 (25) [(<sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>) M]<sup>+</sup>, 230 (23), 228 (34), 202 (23), 160 (67), 146 (100)

**HRMS (EI)**      430.0866 (berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>20</sub><sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 430.0851)

**HPLC-Reinheit**      97 % (λ = 210 nm), 97 % (λ = 254 nm)

**(*RS*)-4-Nitro-2-[2-oxo-2-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]isoindolin-1,3-dion (**135**)**

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>M<sub>r</sub> = 407.43

Die Darstellung von **135** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 8 unter Verwendung von 266 mg (0.898 mmol) (*RS*)-2-Brom-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (**131**) und 190 mg (0.989 mmol) 3-Nitrophthalimid. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 201 mg (55 %)

blassgelbe Kristalle

**Schmelzpunkt:** 177 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)      δ (ppm) = 8.13 – 8.09 (m, 2H, 5-H, 7-H), 7.90 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7.8 Hz, 1H, 6-H), 7.25 – 7.18 (m, 4H, 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H), 4.86 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, 1'-H), 4.08 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, 1'-H), 2.89 (dq, *J*<sub>1</sub> = 12.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.8 Hz, *J*<sub>3</sub> = 2.6 Hz, 1H, 4''-H), 1.86 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.7 Hz, 1H, 3''-H), 1.67 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.23 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.7 Hz, 1H, 3''-H)

**<sup>13</sup>C-NMR**  
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)      δ (ppm) = 166.5 (C-2'), 165.6 (C-1), 162.6 (C-3), 145.3 (C-4), 141.8 (C-4a''), 137.4 (C-8a''), 135.4 (C-6), 134.5 (C-7a), 128.7 (C-5), 127.3 (C-7''), 126.6 (C-7), 126.1 (C-6''), 125.2 (C-8''), 124.2 (C-3a), 123.7 (C-5''), 60.5 (C-2''), 51.8 (C-3''), 42.9 (C-1'), 29.3 (C-4''), 27.9 (2''-CH<sub>3</sub>), 25.8 (2''-CH<sub>3</sub>), 17.0 (4''-CH<sub>3</sub>)

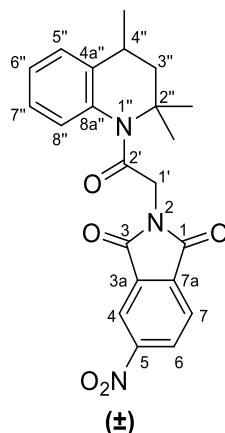
**IR (ATR)**       $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3096, 3027, 2979, 2959, 2944, 2921, 1733, 1676, 1540, 1419, 1391, 1371, 1308, 1251, 1114, 769, 746, 716

**MS (EI)**      *m/z* (%) = 407 (48) [M]<sup>+</sup>, 186 (50), 160 (100), 146 (85), 128 (33)

**HRMS (EI)**      407.1486 (berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 407.1481)

**HPLC-Reinheit**      98 % (λ = 210 nm), 98 % (λ = 254 nm)

**(*RS*)-5-Nitro-2-[2-oxo-2-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]isoindolin-1,3-dion (**136**)**



$$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$$

$$M_r = 407.43$$

Die Darstellung von **136** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 8 unter Verwendung von 208 mg (0.702 mmol) (*RS*)-2-Brom-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (**131**) und 167 mg (0.869 mmol) 4-Nitrophthalimid. Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 9:1).

Ausbeute: 226 mg (79 %)

gelbe Kristalle

**Schmelzpunkt** 108 °C

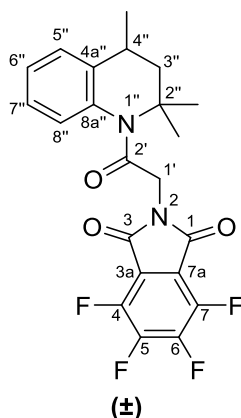
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8.64 – 8.61 (m, 1H, 4-H), 8.58 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.9 Hz, 1H, 6-H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 7-H), 7.25 – 7.18 (m, 4H, 5"-H, 6"-H, 7"-H, 8"-H), 4.87 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, 1'-H), 4.06 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, 1'-H), 2.88 (dq, *J*<sub>1</sub> = 12.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.6 Hz, *J*<sub>3</sub> = 2.5 Hz, 1H, 4"-H), 1.86 (dd, *J*<sub>1</sub> = 13.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.6 Hz, 1H, 3"-H), 1.65 (s, 3H, 2"-CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 3H, 2"-CH<sub>3</sub>), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 4"-CH<sub>3</sub>), 1.23 (dd, *J*<sub>1</sub> = 13.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.6 Hz, 1H, 3"-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 166.4 (C-2'), 165.8 (C-1), 165.6 (C-3), 151.8 (C-5), 141.7 (C-4a"), 137.3 (C-8a"), 136.7 (C-7a), 133.7 (C-3a), 129.3 (C-6), 126.5 (C-7"), 126.1 (C-6"), 125.1 (C-8"), 124.7 (C-7), 123.6 (C-5"), 118.8 (C-4), 60.4 (C-2"), 51.7 (C-3"), 42.8 (C-1'), 29.3 (C-4"), 27.8 (2"-CH<sub>3</sub>), 25.7 (2"-CH<sub>3</sub>), 17.0 (4"-CH<sub>3</sub>)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3077, 3045, 2980, 2933, 2890, 1721, 1670, 1540, 1418, 1393, 1345, 1307, 1246, 1195, 1107, 763, 718

<b>MS (EI)</b>	$m/z$ (%) = 407 (40) $[M]^+$ , 252 (23), 205 (43), 160 (90), 146 (100), 128 (27)
<b>HRMS (EI)</b>	407.1497 (berechnet für $C_{22}H_{21}N_3O_5$ : 407.1481)
<b>HPLC-Reinheit</b>	98 % ( $\lambda$ = 210 nm), 98 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**(*RS*)-4,5,6,7-Tetrafluor-2-[2-oxo-2-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]isoindolin-1,3-dion (137)**



$C_{22}H_{18}F_4N_2O_3$

$M_r = 434.39$

Die Darstellung von **137** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 9 unter Verwendung von 285 mg (1.03 mmol) 2-(4,5,6,7-Tetrafluor-1,3-dioxisoindolin-2-yl)essigsäure, 2 mL Thionylchlorid und 336 mg (1.92 mmol) (*RS*)-2,2,4-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**109**).

Ausbeute: 256 mg (57 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 221 °C

**$^1H$ -NMR**  
(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.26 – 7.15 (m, 4H, 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H), 4.81 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H, 1'-H), 3.99 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H, 1'-H), 2.88 (dq,  $J_1 = 13.4$  Hz,  $J_2 = 6.8$  Hz,  $J_3 = 2.6$  Hz, 1H, 4''-H), 1.87 (dd,  $J_1 = 12.8$  Hz,  $J_2 = 2.7$  Hz, 1H, 3''-H), 1.66 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.36 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.24 (dd,  $J_1 = 13.3$  Hz,  $J_2 = 12.7$  Hz, 1H, 3'')

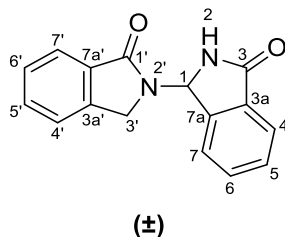
**$^{13}C$ -NMR**  
(101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 166.0 (C-1, C-3), 162.1 (C-2'), 145.0 (d,  $J = 269$  Hz, C-5, C-6), 143.4 (d,  $J = 262$  Hz, C-4, C-7), 141.7 (C-4a''), 137.2 (C-8a''), 126.5 (C-7''), 126.1 (C-6''), 125.0 (C-8''), 123.6 (C-5''), 114.0 (C-3a, C-7a), 60.5 (C-2''), 51.6 (C-3''), 42.7 (C-1'), 29.2 (C-4''), 27.7 (2''-CH<sub>3</sub>), 25.6 (2''-CH<sub>3</sub>), 16.9 (4''-CH<sub>3</sub>)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3071, 3040, 3021, 2999, 2980, 2959, 2933, 2922, 2866, 1725, 1667, 1513, 1499, 1423, 968

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 434 (55) [ $M^+$ ], 419 (27), 232 (72), 202 (27), 160 (100), 146 (90), 128 (27)

**HRMS (EI)** 434.1285 (berechnet für  $C_{22}H_{18}F_4N_2O_3$ : 434.1254)

**HPLC-Reinheit** 99 % ( $\lambda = 210$  nm), > 99 % ( $\lambda = 254$  nm)

**(RS)-[1,2'-Biisoindolin]-1',3-dion (138)**C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>M<sub>r</sub> = 264.28

2.57 g (17.4 mmol) Phthalimid werden in einem Kolben mit 12.5 mL Eisessig und 6.25 mL konzentrierter Salzsäure mit 5.08 g Zinnpulver versetzt. Die entstehende Mischung wird zwei Stunden bei 125 °C zum Rückfluss erhitzt, heiß filtriert und der Zinn-Rückstand mit Eisessig nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit Dichlormethan versetzt und mit 2 M HCl gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat 100%) in das Monomer Isoindolin-1-on und das Dimer (RS)-[1,2'-biisoindolin]-1',3-dion (**138**) getrennt.

Ausbeute: 991 mg (43 %)

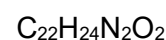
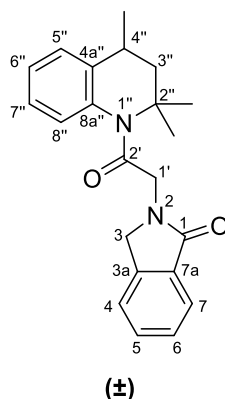
farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 225 °C (Lit.: 228 °C [154])

**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 8.99 (s, 1H, NH), 7.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 7'-H), 7.77 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.1 Hz, 1H, 4-H), 7.66 (td, *J*<sub>1</sub> = 7.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.3 Hz, 1H, 6-H), 7.63 – 7.58 (m, 2H, 5-H, 5'-H), 7.55 – 7.49 (m, 3H, 7-H, 4'-H, 6'-H), 6.86 (s, 1H, 1-H), 4.17 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, 3'-H), 3.79 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, 3'-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 168.8 (C-3), 168.2 (C-1'), 143.2 (C-7a), 141.8 (C-7a'), 132.5 (C-3a, C-6), 132.1 (C-5'), 131.4 (C-3a'), 129.7 (C-5), 128.2 (C-6'), 123.9 (C-4'), 123.7 (C-7), 123.1 (C-4), 123.1 (C-7'), 61.8 (C-1), 44.4 (C-3')

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3335, 3036, 2980, 2925, 1688, 1468, 1412, 1227, 1212, 733**MS (EI)** *m/z* (%) = 264 (29) [M]<sup>+</sup>, 252 (64), 250 (37), 236 (35), 235 (32), 231 (40), 219 (40), 181 (62), 170 (80), 136 (100), 135 (95)**HRMS (EI)** 264.0898 (berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 264.0899)**HPLC-Reinheit** 98 % (λ = 210 nm), 99 % (λ = 254 nm)

**(*RS*)-2-[2-Oxo-2-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]isoindolin-1-on (139)**

M<sub>r</sub> = 348.45

122 mg (0.485 mmol) (*RS*)-2-Chlor-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (**123**) werden unter Zugabe von 3 g Molekularsieb 4 Å und 106 mg (0.707 mmol) Natriumiodid mit 107 mg (0.801 mmol) Isoindolin-1-on in einen trockenen Kolben vorgelegt, die Apparatur sekuriert und in 3 mL trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Unter Rühren werden langsam 0.5 mL (0.5 mmol) LiHMDS (1M Lösung in Toluol) zugefügt und bei 70 °C 15 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Mischung mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 98 mg (58 %)

gelbe Kristalle

**Schmelzpunkt:** 113 °C

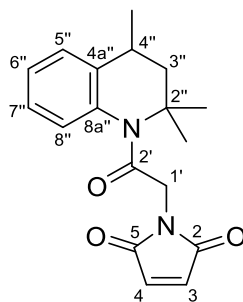
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.83 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.1 Hz, 1H, 7-H), 7.51 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 7.5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7.4 Hz, *J*<sub>3</sub> = 1.2 Hz, 1H, 5-H), 7.46 – 7.38 (m, 2H, 4-H, 6-H), 7.25 – 7.17 (m, 4H, 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H), 4.77 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, 1'-H), 4.50 (s, 2H, 3-H), 3.96 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, 1'-H), 2.85 (dq, *J*<sub>1</sub> = 13.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.8 Hz, *J*<sub>3</sub> = 2.6 Hz, 1H, 4''-H), 1.85 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.7 Hz, 1H, 3''-H), 1.70 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.24 (dd, *J*<sub>1</sub> = 13.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.6 Hz, 1H, 3''-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 169.6 (C-2'), 169.0 (C-1), 142.0 (C-3a), 141.4 (C-4a''), 137.8 (C-8a''), 132.3 (C-7a), 131.5 (C-5), 128.0 (C-6), 126.5 (C-7''), 125.8 (C-6''), 125.2 (C-8''), 123.9 (C-7), 123.4 (C-5''), 122.8 (C-4), 60.0 (C-2''), 51.9 (C-3''), 51.1 (C-3), 47.2 (C-1'), 29.3 (C-4''), 27.9 (2''-CH<sub>3</sub>), 25.9 (2''-CH<sub>3</sub>), 17.0 (4''-CH<sub>3</sub>)

<b>IR (ATR)</b>	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3081, 3019, 2968, 2929, 1699, 1659, 1488, 1363, 1299, 1244, 766, 736
<b>MS (EI)</b>	$m/z$ (%) = 348 (17) [M] <sup>+</sup> , 175 (27), 146 (100)
<b>HRMS (EI)</b>	348.1854 (berechnet für C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 348.1838)
<b>HPLC-Reinheit</b>	97 % ( $\lambda$ = 210 nm), 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)



**(*RS*)-1-[2-Oxo-2-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-1*H*-pyrrol-2,5-dion**  
**(140)**



(±)

$C_{18}H_{20}N_2O_3$

$M_r = 312.37$

In einem Sublimator werden 152 mg (0.400 mmol) (3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-2-(2-Oxo-2-((*RS*)-2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl)-3*a*,4,7,7*a*-tetrahydro-1*H*-4,7-epoxyisoindol-1,3(2*H*)-dion (**144**) bei 0.1 mbar für 30 min auf 170 °C – 200 °C erhitzt. Nach Abkühlen befinden sich schwach gelbliche Kristalle an der Kristallisationsfläche des Sublimators.

Ausbeute: 119 mg (95 %)

blassgelbe Kristalle

**Schmelzpunkt:** 126 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.25 – 7.18 (m, 3H, 5''-H, 6''-H, 7''-H), 7.18 – 7.13 (m, 1H, 8''-H), 6.71 (s, 2H, 3-H, 4-H), 4.65 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H, 1'-H), 3.87 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H, 1'-H), 2.85 (dq,  $J_1 = 13.4$  Hz,  $J_2 = 6.8$  Hz,  $J_3 = 2.7$  Hz, 1H, 4''-H), 1.84 (dd,  $J_1 = 12.7$  Hz,  $J_2 = 2.7$  Hz, 1H, 3''-H), 1.65 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.34 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.22 (dd,  $J_1 = 13.3$  Hz,  $J_2 = 12.6$  Hz, 1H, 3''-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 170.5 (C-2, C-5), 167.2 (C-2'), 141.7 (C-4a''), 137.5 (C-8a''), 134.5 (C-3, C-4), 126.5 (C-7''), 125.9 (C-6''), 125.1 (C-8''), 123.6 (C-5''), 60.3 (C-2''), 51.8 (C-3''), 42.2 (C-1'), 29.3 (C-4''), 27.9 (2''-CH<sub>3</sub>), 25.7 (2''-CH<sub>3</sub>), 17.0 (4''-CH<sub>3</sub>)

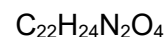
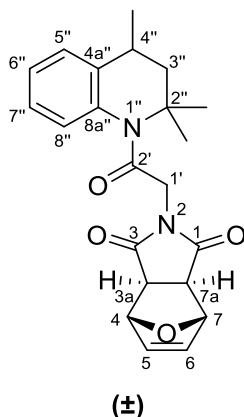
**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3120, 2980, 2953, 2934, 1702, 1666, 1490, 1429, 1377, 1308, 1248, 1154, 839, 767, 701

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 312 (62) [M]<sup>+</sup>, 160 (85), 146 (100)

**HRMS (EI)** 312.1463 (berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 312.1474)

**HPLC-Reinheit** 98 % ( $\lambda = 210$  nm), 98 % ( $\lambda = 254$  nm)

**(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-2-[2-Oxo-2-((*RS*)-2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-epoxyisoindol-1,3(2*H*)-dion (144)**



$$M_r = 380.44$$

Die Darstellung von **144** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 8 unter Verwendung von 600 mg (2.03 mmol) (*RS*)-2-Brom-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (**131**) und 415 mg (2.51 mmol) (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-3a,4,7,7a-Tetrahydro-1*H*-4,7-epoxyisoindol-1,3(2*H*)-dion (**143**). Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:1).

Ausbeute: 421 mg (55 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 156 °C

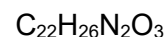
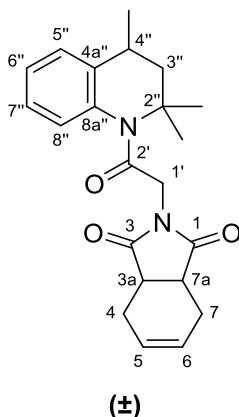
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.23 – 7.12 (m, 4H, 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H), 6.51 – 6.45 (m, 2H, 5-H, 6-H), 5.23 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, 4-H/7-H), 5.19 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, 4-H/7-H), 4.59 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, 1'-H), 3.82 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, 1'-H), 2.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, 3a-H/7a-H), 2.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, 3a-H/7a-H), 2.89 - 2.81 (m, 1H, 4''-H), 1.84 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.7 Hz, 1H, 3''-H), 1.66 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.22 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.4 Hz, 1H, 3''-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 175.8 (C-1/C-3), 175.6 (C-1/C-3), 166.4 (C-2'), 141.7 (C-4a''), 137.5 (C-8a''), 136.7 (C-5/C-6), 136.6 (C-5/C-6), 126.5 (C-7''), 125.9 (C-6''), 125.1 (C-8''), 123.5 (C-5''), 80.9 (C-4/C-7), 80.9 (C-4/C-7), 60.3 (C-2''), 51.8 (C-3''), 47.9 (C-3a/C-7a), 47.7 (C-3a/C-7a), 43.1 (C-1'), 29.3 (C-4''), 27.9 (2''-CH<sub>3</sub>), 25.7 (2''-CH<sub>3</sub>), 17.0 (4''-CH<sub>3</sub>)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3024, 2981, 2944, 1706, 1668, 1424, 1312, 1180, 1016, 882

<b>MS (EI)</b>	$m/z$ (%) = 380 (8) $[M]^+$ , 312 (52), 270 (33), 202 (26), 160 (89), 146 (100)
<b>HRMS (EI)</b>	380.1736 (berechnet für $C_{22}H_{24}N_2O_4$ : 380.1736)
<b>HPLC-Reinheit</b>	99 % ( $\lambda$ = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**(3a*R*,7a*S*)-2-[2-Oxo-2-((*RS*)-2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (146)**



$$M_r = 366.46$$

Die Darstellung von **146** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 8 unter Verwendung von 427 mg (1.44 mmol) (*RS*)-2-Brom-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (**131**) und 272 mg (1.80 mmol) (3a*R*,7a*S*)-3a,4,7,7a-Tetrahydro-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (**145**). Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 356 mg (68 %)

hellbeiger Feststoff

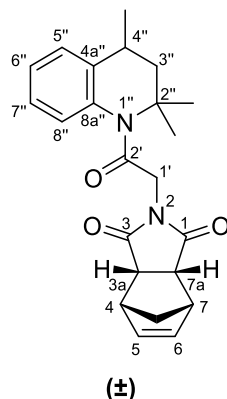
**Schmelzpunkt:** 52 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 $\delta$  (ppm) = 7.21 – 7.18 (m, 1H, 5''-H), 7.18 – 7.14 (m, 2H, 6''-H, 7''-H), 7.14 – 7.10 (m, 1H, 8''-H), 5.87 – 5.78 (m, 2H, 5-H, 6-H), 4.55 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H, 1'-H), 3.78 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H, 1'-H), 3.13 – 3.02 (m, 2H, 3a-H, 7a-H), 2.83 (dq,  $J_1$  = 13.5 Hz,  $J_2$  = 6.8 Hz,  $J_3$  = 2.5 Hz, 1H, 4''-H), 2.55 – 2.46 (m, 2H, 4-H, 7-H), 2.26 – 2.17 (m, 2H, 4-H, 7-H), 1.82 (dd,  $J_1$  = 12.8 Hz,  $J_2$  = 2.7 Hz, 1H, 3''-H), 1.63 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.31 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.19 (dd,  $J_1$  = 13.4 Hz,  $J_2$  = 12.8 Hz, 1H, 3''-H)

**<sup>13</sup>C-NMR**  
(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 $\delta$  (ppm) = 179.7 (C-1/C-3), 179.7 (C-1/C-3), 166.6 (C-2'), 141.7 (C-4a''), 137.6 (C-8a''), 127.7 (C-5, C-6), 126.5 (C-7''), 125.8 (C-6''), 125.1 (C-8''), 123.5 (C-5''), 60.2 (C-2''), 51.8 (C-3''), 43.1 (C-1'), 39.3 (C-3a/C-7a), 39.2 (C-3a/C-7a), 29.3 (C-4''), 27.9 (2''-CH<sub>3</sub>), 25.7 (2''-CH<sub>3</sub>), 23.5 (C-4/C-7), 23.5 (C-4/C-7), 17.0 (4''-CH<sub>3</sub>)

<b>IR (ATR)</b>	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3027, 2955, 2933, 2874, 1698, 1667, 1419, 1309, 1246, 1173, 762, 747
<b>MS (EI)</b>	$m/z$ (%) = 366 (67) [M] <sup>+</sup> , 164 (50), 160 (100), 146 (60)
<b>HRMS (EI)</b>	366.1939 (berechnet für C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : 366.1944)
<b>HPLC-Reinheit</b>	96 % ( $\lambda$ = 210 nm), 98 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-2-[2-Oxo-2-((*RS*)-2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-methanoisindol-1,3(2*H*)-dion (148)**



$$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$$

$$M_r = 378.47$$

Die Darstellung von **148** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 8 unter Verwendung von 428 mg (1.44 mmol) (*RS*)-2-Brom-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (**131**) und 376 mg (2.30 mmol) (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-3a,4,7,7a-Tetrahydro-1*H*-4,7-methanoisindol-1,3(2*H*)-dion (**147**). Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 309 mg (57 %)

beigefarbener Feststoff

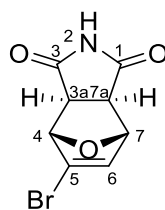
**Schmelzpunkt:** 130 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.15 – 7.10 (m, 1H, 5''-H), 7.10 – 7.04 (m, 2H, 6''-H, 7''-H), 7.02 – 6.97 (m, 1H, 8''-H), 5.97 – 5.92 (m, 2H, 5-H, 6-H), 4.32 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, 1'-H), 3.58 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, 1'-H), 3.28 – 3.22 (m, 2H, 4-H, 7-H), 3.22 – 3.14 (m, 2H, 3a-H, 7a-H), 2.75 (dq, *J*<sub>1</sub> = 13.5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.8 Hz, *J*<sub>3</sub> = 2.6 Hz, 1H, 4''-H), 1.74 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.6 Hz, 1H, 3''-H), 1.60 (dt, *J*<sub>1</sub> = 8.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.7 Hz, 1H, 8-H), 1.55 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.44 (dt, *J*<sub>1</sub> = 8.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.5 Hz, 1H, 8-H), 1.35 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.11 (dd, *J*<sub>1</sub> = 13.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.5 Hz, 1H, 3''-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 176.8 (C-1/C-3), 176.7 (C-1/C-3), 166.4 (C-2'), 141.2 (C-4a''), 137.3 (C-8a''), 134.3 (C-6), 134.2 (C-5), 126.1 (C-7''), 125.4 (C-6''), 124.7 (C-8''), 123.2 (C-5''), 59.7 (C-2''), 52.0 (C-8), 51.5 (C-3''), 45.9 (C-3a/C-7a), 45.8 (C-3a/C-7a), 44.6 (C-4/C-7), 44.5 (C-4/C-7), 42.2 (C-1'), 28.9 (C-4''), 27.6 (2''-CH<sub>3</sub>), 25.3 (2''-CH<sub>3</sub>), 16.7 (4''-CH<sub>3</sub>)

<b>IR (ATR)</b>	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3004, 2960, 2948, 2875, 1707, 1657, 1395, 1311, 1175, 746, 719
<b>MS (EI)</b>	$m/z$ (%) = 378 (20) [M] <sup>+</sup> , 252 (100), 250 (60), 235 (60), 233 (37), 160 (26)
<b>HRMS (EI)</b>	378.1953 (berechnet für C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : 378.1944)
<b>HPLC-Reinheit</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**(3a*RS*,4*RS*,7*SR*,7a*SR*)-5-Brom-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-epoxyisoindol-1,3(2*H*)-dion**  
**(149)**



**(±)**

$C_8H_6BrNO_3$

$M_r = 244.04$

320 mg (3.29 mmol) Maleimid und 626 mg (4.26 mmol) 3-Bromfuran werden in 4 mL Toluol gelöst und bei 105 °C 36 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur fällt ein brauner Feststoff aus, der abgesaugt und mit Diethylether gewaschen wird.

Ausbeute: 721 mg (90 %)

hellbrauner Feststoff

**Schmelzpunkt:** 206 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  $\delta$  (ppm) = 11.29 (s, 1H, NH), 6.76 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, 6-H), 5.18 (dd, (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $J_1 = 2.1$  Hz,  $J_2 = 0.8$  Hz, 1H, 7-H), 5.06 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H, 4-H), 3.07 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H, 7a-H), 3.01 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H, 3a-H)

**<sup>13</sup>C-NMR**  $\delta$  (ppm) = 177.0 (C-1), 176.8 (C-3), 136.2 (C-6), 125.7 (C-5), 84.2 (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (C-4), 82.5 (C-7), 49.4 (C-7a), 47.9 (C-3a)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3160, 3075, 3014, 2944, 2804, 1770, 1707, 1583, 1356, 1254, 1198, 833

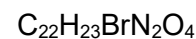
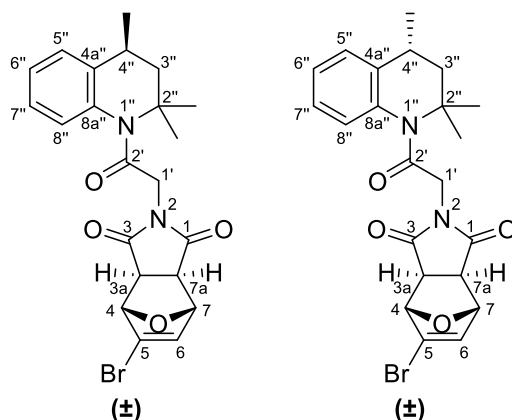
**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 245 (12) [(<sup>81</sup>Br)M]<sup>+</sup>, 243 (14) [(<sup>79</sup>Br)M]<sup>+</sup>, 148 (96), 146 (100)

**HRMS (EI)** 242.9554 (berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>6</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>3</sub>: 242.9531)

**HPLC-Reinheit** 97 % ( $\lambda = 210$  nm), > 99 % ( $\lambda = 254$  nm)



**(3a*RS*,4*RS*,7*SR*,7a*SR*)-5-Brom-2-[2-oxo-2-((*RS*)-2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-epoxyisoindol-1,3(2*H*)-dion** und  
**(3a*RS*,4*RS*,7*SR*,7a*SR*)-5-Brom-2-[2-oxo-2-((*SR*)-2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-epoxyisoindol-1,3(2*H*)-dion (**150**)**  
 (racemische Mischung der Diastereomere)



$$M_r = 459.34$$

Die Darstellung von **150** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 8 unter Verwendung von 302 mg (1.02 mmol) (*RS*)-2-Brom-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (**131**) und 394 mg (1.61 mmol) (3a*RS*,4*RS*,7*SR*,7a*SR*)-5-Brom-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-epoxyisoindol-1,3(2*H*)-dion (**149**). Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 275 mg (59 %)

farblose Kristalle

**Schmelzpunkt:** 112 °C

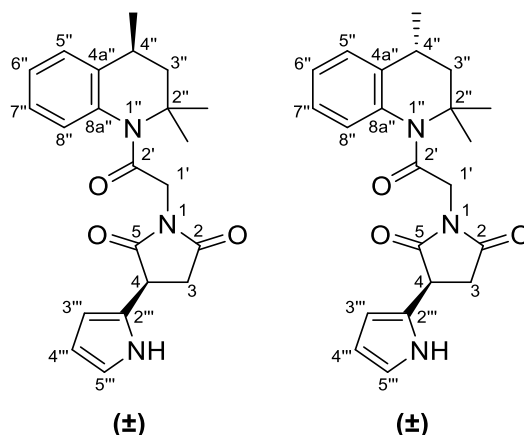
**<sup>1</sup>H-NMR**  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

**Gemisch der Diastereomeren im Verhältnis 1:1; Signale den einzelnen Verbindungen nicht eindeutig zuordenbar**

δ (ppm) = 7.23 – 7.15 (m, 2 × 3H, 5''-H, 6''-H, 7''-H), 7.15 – 7.09 (m, 2 × 1H, 8''-H), 6.50 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, 6-H), 6.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, 6-H), 5.21 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 0.8 Hz, 1H, 7-H), 5.17 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 0.8 Hz, 1H, 7-H), 5.05 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, 4-H), 5.00 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, 4-H), 4.59 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, 1'-H), 4.58 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, 1'-H), 3.81 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, 1'-H), 3.81 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, 1'-H), 3.09 – 2.96 (m, 2 × 2H, 3a-H, 7a-H), 2.89 – 2.78 (m, 2 × 1H, 4''-H), 1.84 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.7 Hz, 2 × 1H, 3''-H), 1.65 (s, 2 × 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 2 × 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 × 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.21 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.4 Hz, 2 × 1H, 3''-H)

<b><sup>13</sup>C-NMR</b> <b>(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)</b>	<b>Gemisch der Diastereomeren im Verhältnis 1:1; Signale den einzelnen Verbindungen nicht eindeutig zuordenbar</b>  δ (ppm) = 174.7 (C-1, C-3), 174.5 (C-1, C-3), 166.2 (C-2'), 166.2 (C-2'), 141.7 (C-4a''), 141.7 (C-4a''), 137.4 (C-8a''), 135.0 (C-6), 135.0 (C-6), 127.4 (C-5), 127.4 (C-5), 126.5 (C-7''), 126.5 (C-7''), 125.9 (C-6''), 125.9 (C-6''), 125.0 (C-8''), 125.0 (C-8''), 123.6 (C-5''), 123.6 (C-5''), 85.2 (C-4), 85.1 (C-4), 82.8 (C-7), 82.8 (C-7), 60.3 (C-2''), 60.3 (C-2''), 51.8 (C-3''), 51.8 (C-3''), 48.9 (C-7a), 48.7 (C-7a), 47.1 (C-3a), 46.9 (C-3a), 43.3 (C-1'), 43.3 (C-1'), 29.3 (C-4''), 29.3 (C-4''), 27.9 (2''-CH <sub>3</sub> ), 27.9 (2''-CH <sub>3</sub> ), 25.7 (2''-CH <sub>3</sub> ), 25.7 (2''-CH <sub>3</sub> ), 17.0 (4''-CH <sub>3</sub> ), 17.0 (4''-CH <sub>3</sub> )
<b>IR (ATR)</b>	$\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] = 3016, 2998, 2980, 2900, 1706, 1671, 1581, 1490, 1420, 1399, 1332, 1308, 1177
<b>MS (EI)</b>	$m/z$ (%) = 460 (12) [( <sup>81</sup> Br)M] <sup>+</sup> , 458 (12) [( <sup>79</sup> Br)M] <sup>+</sup> , 312 (68), 252 (54), 160 (89), 146 (100)
<b>HRMS (EI)</b>	458.0830 (berechnet für C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> <sup>79</sup> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : 458.0841)
<b>HPLC-Reinheit</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**(*RS*)-1-[2-Oxo-2-((*RS*)-2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-(1*H*-pyrrol-2-yl)pyrrolidin-2,5-dion** und **(*RS*)-1-[2-oxo-2-((*SR*)-2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-(1*H*-pyrrol-2-yl)pyrrolidin-2,5-dion (**153**)**  
(racemische Mischung der Diastereomere)



$$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$$

$$M_r = 379.46$$

Die Darstellung von **153** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 8 unter Verwendung von 204 mg (0.689 mmol) (*RS*)-2-Brom-1-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)ethan-1-on (**131**) und 100 mg (0.609 mmol) (*RS*)-3-(1*H*-Pyrrol-2-yl)pyrrolidin-2,5-dion (**152**). Aufreinigung mittels FSC (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 2:1).

Ausbeute: 51 mg (22 %)

farbloses Öl

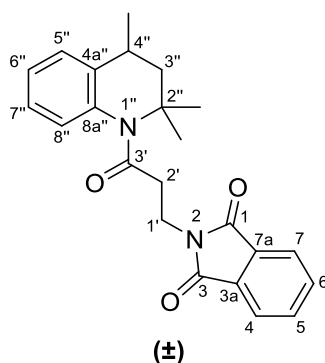
**<sup>1</sup>H-NMR**  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

**Gemisch der Diastereomeren im Verhältnis 1:1; Signale den einzelnen Verbindungen nicht eindeutig zuordenbar**

$\delta$  (ppm) = 9.35 (s, 2 × 1H, NH), 7.25 – 7.15 (m, 2 × 4H, 5"-H, 6"-H, 7"-H, 8"-H), 6.83 – 6.74 (m, 2 × 1H, 5'''-H), 6.16 – 6.11 (m, 2 × 1H, 4'''-H), 6.05 – 6.00 (m, 2 × 1H, 3'''-H), 4.69 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, 1'-H), 4.68 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, 1'-H), 4.17 – 4.09 (m, 2 × 1H, 3-H), 3.89 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, 1'-H), 3.88 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, 1'-H), 3.17 (dd,  $J_1 = 18.2$  Hz,  $J_2 = 7.0$  Hz, 1H, 4-H), 3.16 (dd,  $J_1 = 18.1$  Hz,  $J_2 = 7.1$  Hz, 1H, 4-H), 2.90 (dd,  $J_1 = 18.0$  Hz,  $J_2 = 4.5$  Hz, 1H, 4-H), 2.83 (dd,  $J_1 = 18.1$  Hz,  $J_2 = 4.6$  Hz, 1H, 4-H), 2.85 – 2.79 (m, 2 × 1H, 4"-H), 1.85 (dd,  $J_1 = 12.9$  Hz,  $J_2 = 2.8$  Hz, 2 × 1H, 3"-H), 1.69 (s, 3H, 2"-CH<sub>3</sub>), 1.66 (s, 3H, 2"-CH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 3H, 2"-CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 3H, 2"-CH<sub>3</sub>), 1.34 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 4"-CH<sub>3</sub>), 1.33 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 4"-CH<sub>3</sub>), 1.25 – 1.19 (m, 2 × 1H, 3"-H)

<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(126 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>)</b>	<b>Gemisch der Diastereomeren im Verhältnis 1:1; Signale den einzelnen Verbindungen nicht eindeutig zuordenbar</b>  $\delta$ (ppm) = 177.1 (C-2), 177.1 (C-2), 175.5 (C-5), 175.5 (C-5), 166.6 (C-2'), 166.5 (C-2'), 141.7 (C-4a''), 141.7 (C-4a''), 137.1 (C-8a''), 137.1 (C-8a''), 126.5 (C-7''), 126.4 (C-7''), 126.2 (C-2'''), 126.2 (C-2'''), 126.1 (C-6''), 126.0 (C-6''), 125.1 (C-8''), 125.1 (C-8''), 123.5 (C-5''), 123.5 (C-5''), 118.8 (C-5'''), 118.8 (C-5'''), 108.3 (C-4'''), 108.2 (C-4'''), 106.4 (C-3'''), 106.3 (C-3'''), 60.5 (C-2''), 60.4 (C-2''), 51.7 (C-3''), 51.7 (C-3''), 43.1 (C-1'), 43.0 (C-1'), 39.2 (C-3), 39.2 (C-3), 35.5 (C-4), 35.3 (C-4), 29.2 (C-4''), 29.2 (C-4''), 27.8 (2''-CH <sub>3</sub> ), 27.8 (2''-CH <sub>3</sub> ), 25.7 (2''-CH <sub>3</sub> ), 25.6 (2''-CH <sub>3</sub> ), 16.9 (4''-CH <sub>3</sub> ), 16.9 (4''-CH <sub>3</sub> )
<b>IR (ATR)</b>	$\tilde{\nu}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3358, 3024, 3013, 2961, 2933, 1708, 1669, 1489, 1422, 1378, 1309, 1248, 1176, 760, 727
<b>MS (EI)</b>	$m/z$ (%) = 379 (25) [ $\text{M}^+$ ], 377 (25), 252 (100), 250 (85), 235 (60), 233 (40), 219 (50), 175 (50), 160 (60), 146 (40)
<b>HRMS (EI)</b>	379.1870 (berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ : 379.1896)
<b>HPLC-Reinheit</b>	96 % ( $\lambda$ = 210 nm), 96 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**(*RS*)-2-[3-Oxo-3-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)propyl]isoindolin-1,3-dion  
(155)**


 $C_{23}H_{24}N_2O_3$ 
 $M_r = 376.46$ 

Die Darstellung von **155** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 9 unter Verwendung von 231 mg (1.05 mmol) 3-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)propansäure (**154**), 0.6 mL Thionylchlorid und 433 mg (2.47 mmol) (*RS*)-2,2,4-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**109**).

Ausbeute: 353 mg (89 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 188 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 $\delta$  (ppm) = 7.82 – 7.75 (m, 2H, 4-H, 7-H), 7.71 – 7.65 (m, 2H, 5-H, 6-H), 7.16 – 7.11 (m, 3H, 5''-H, 6''-H, 7''-H), 6.96 – 6.91 (m, 1H, 8''-H), 4.03 – 3.89 (m, 2H, 1'-H), 2.88 (ddd,  $J_1 = 14.6$  Hz,  $J_2 = 8.5$  Hz,  $J_3 = 6.0$  Hz, 1H, 2'-H), 2.74 – 2.61 (m, 2H, 2'-H, 4''-H), 1.79 (dd,  $J_1 = 12.8$  Hz,  $J_2 = 2.6$  Hz, 1H, 3''-H), 1.63 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.27 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.16 (dd,  $J_1 = 12.8$  Hz,  $J_2 = 12.5$  Hz, 1H, 3''-H)

**<sup>13</sup>C-NMR**  
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 $\delta$  (ppm) = 171.7 (C-3'), 168.1 (C-1, C-3), 141.3 (C-4a''), 138.6 (C-8a''), 134.0 (C-5, C-6), 132.3 (C-3a, C-7a), 126.1 (C-7''), 125.3 (C-6''), 125.2 (C-8''), 123.3 (C-4, C-7), 123.1 (C-5''), 59.3 (C-2''), 52.4 (C-3''), 35.9 (C-2'), 35.6 (C-1'), 29.2 (C-4''), 27.8 (2''-CH<sub>3</sub>), 25.9 (2''-CH<sub>3</sub>), 16.9 (4''-CH<sub>3</sub>)

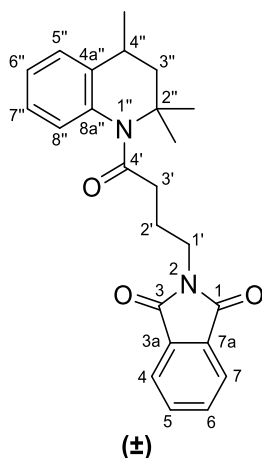
**IR (ATR)**  
 $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3052, 3019, 2991, 2980, 2949, 2933, 1770, 1700, 1651, 1411, 1366, 1346, 1228, 1003, 760, 752, 714

**MS (EI)**  
 $m/z$  (%) = 376 (20) [M]<sup>+</sup>, 252 (32), 250 (27), 202 (42), 175 (35), 160 (100)

**HRMS (EI)** 376.1787 (berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 376.1787)

**HPLC-Reinheit** 98 % ( $\lambda = 210$  nm), > 99 % ( $\lambda = 254$  nm)

**(*RS*)-2-[4-Oxo-4-(2,2,4-Trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)butyl]isoindolin-1,3-dion  
(157)**

C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>M<sub>r</sub> = 390.48

Die Darstellung von **157** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 9 unter Verwendung von 555 mg (2.38 mmol) 4-(1,3-Dioxoisoindolin-2-yl)butansäure (**156**), 2 mL Thionylchlorid und 761 mg (4.34 mmol) (*RS*)-2,2,4-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**109**).

Ausbeute: 726 mg (78 %)

farbloser Feststoff

**Schmelzpunkt:** 116 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.81 – 7.76 (m, 2H, 4-H, 7-H), 7.71 – 7.65 (m, 2H, 5-H, 6-H), 7.14 – 7.09 (m, 1H, 5''-H), 7.05 – 7.00 (m, 2H, 6''-H, 7''-H), 6.89 – 6.83 (m, 1H, 8''-H), 3.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 1'-H), 2.79 (dq, *J*<sub>1</sub> = 12.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.7 Hz, *J*<sub>3</sub> = 2.4 Hz, 1H, 4''-H), 2.46 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 14.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8.9 Hz, *J*<sub>3</sub> = 6.1 Hz, 1H, 3'-H), 2.36 – 2.26 (m, 1H, 3'-H), 2.05 – 1.88 (m, 2H, 2'-H), 1.85 – 1.79 (m, 1H, 3''-H), 1.69 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.18 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.5 Hz, 1H, 3''-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 174.1 (C-4'), 168.3 (C-1, C-3), 141.2 (C-4a''), 139.0 (C-8a''), 133.9 (C-5, C-6), 132.2 (C-3a, C-7a), 125.8 (C-7''), 125.1 (C-6''), 124.9 (C-8''), 123.2 (C-4, C-7), 123.0 (C-5''), 59.2 (C-2''), 52.5 (C-3''), 37.5 (C-1'), 35.1 (C-3'), 29.1 (C-4''), 27.9 (2''-CH<sub>3</sub>), 25.9 (C-2'), 25.9 (2''-CH<sub>3</sub>), 17.0 (4''-CH<sub>3</sub>)

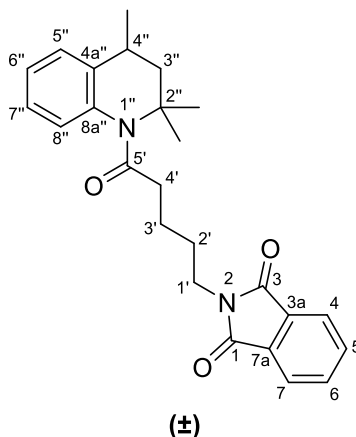
**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3059, 3038, 3006, 2979, 2961, 2944, 2929, 2876, 2862, 1765, 1712, 1659, 1395, 1360, 760, 723

**MS (EI)** *m/z* (%) = 390 (22) [M]<sup>+</sup>, 216 (34), 175 (72), 160 (100)

**HRMS (EI)** 390.1956 (berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 390.1944)

**HPLC-Reinheit** 98 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**(*RS*)-2-[5-Oxo-5-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)pentyl]isoindolin-1,3-dion**  
**(159)**


 $C_{25}H_{28}N_2O_3$ 
 $M_r = 404.51$ 

Die Darstellung von **159** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 9 unter Verwendung von 504 mg (2.04 mmol) 5-(1,3-Dioxoisoindolin-2-yl)pentansäure (**158**), 2 mL Thionylchlorid und 530 mg (3.02 mmol) (*RS*)-2,2,4-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**109**).

Ausbeute: 544 mg (66 %)

blassgelbes Öl

**<sup>1</sup>H-NMR**  $\delta$  (ppm) = 7.81 – 7.69 (m, 2H, 4-H, 7-H), 7.69 – 7.57 (m, 2H, 5-H, 6-H),  
**(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 7.13 – 6.99 (m, 3H, 5''-H, 6''-H, 7''-H), 6.83 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H, 8''-H),  
 3.52 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H, 1'-H), 2.75 – 2.64 (m, 1H, 4''-H), 2.44 – 2.32 (m,  
 1H, 4'-H), 2.32 – 2.21 (m, 1H, 4'-H), 1.76 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H, 3''-H),  
 1.61 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.60 – 1.46 (m, 4H, 2'-H, 3'-H), 1.41 (s, 3H, 2''-  
 CH<sub>3</sub>), 1.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.12 (dd,  $J_1 = 12.8$  Hz,  $J_2 = 12.5$   
 Hz, 1H, 3''-H)

**<sup>13</sup>C-NMR**  $\delta$  (ppm) = 174.6 (C-5'), 168.1 (C-1, C-3), 140.8 (C-4a''), 138.9 (C-8a''),  
**(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 133.8 (C-5, C-6), 132.0 (C-3a, C-7a), 125.7 (C-7''), 124.9 (C-6''), 124.7  
 (C-8''), 123.0 (C-4, C-7), 122.8 (C-5''), 58.8 (C-2''), 52.2 (C-3''), 37.6 (C-  
 1'), 37.0 (C-4'), 28.9 (C-4''), 27.8 (C-3'), 27.7 (2''-CH<sub>3</sub>), 25.7 (2''-CH<sub>3</sub>),  
 24.0 (C-2'), 16.8 (4''-CH<sub>3</sub>)

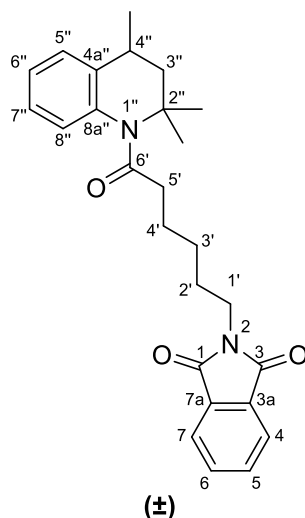
**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2980, 2927, 2870, 1771, 1714, 1659, 1396, 1373, 1040, 721

**MS (EI)**  $m/z$  (%) = 404 (15) [M]<sup>+</sup>, 230 (14), 175 (66), 160 (100)

**HRMS (EI)** 404.2102 (berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 404.2100)

**HPLC-Reinheit** 99 % ( $\lambda = 210$  nm), > 99 % ( $\lambda = 254$  nm)

**(*RS*)-2-[6-Oxo-6-(2,2,4-trimethyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)hexyl]isoindolin-1,3-dion  
(161)**

C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>M<sub>r</sub> = 418.54

Die Darstellung von **161** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 9 unter Verwendung von 509 mg (1.95 mmol) 6-(1,3-Dioxoisoindolin-2-yl)hexansäure (**160**), 2 mL Thionylchlorid und 514 mg (2.93 mmol) (*RS*)-2,2,4-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**109**).

Ausbeute: 526 mg (65 %)

farbloses Öl

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.84 – 7.79 (m, 2H, 4-H, 7-H), 7.73 – 7.66 (m, 2H, 5-H, 6-H), 7.18 – 7.15 (m, 1H, 5''-H), 7.14 – 7.09 (m, 2H, 6''-H, 7''-H), 6.90 – 6.85 (m, 1H, 8''-H), 3.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 1'-H), 2.79 – 2.67 (m, 1H, 4''-H), 2.38 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 14.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8.2 Hz, *J*<sub>3</sub> = 6.1 Hz, 1H, 5'-H), 2.31 – 2.19 (m, 1H, 5'-H), 1.81 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.7 Hz, 1H, 3''), 1.63 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.67 – 1.54 (m, 4H, 2'-H, 4'-H), 1.46 (s, 3H, 2''-CH<sub>3</sub>), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 1.30 – 1.21 (m, 2H, 3'-H), 1.21 – 1.15 (m, 1H, 3''-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 175.3 (C-6'), 168.5 (C-1, C-3), 141.0 (C-4a''), 139.3 (C-8a''), 133.9 (C-5, C-6), 132.3 (C-3a, C-7a), 125.9 (C-7''), 125.2 (C-6''), 124.8 (C-8''), 123.3 (C-4, C-7), 122.9 (C-5''), 59.0 (C-2''), 52.5 (C-3''), 38.0 (C-1'), 37.6 (C-5'), 29.2 (C-4''), 28.5 (C-2'), 27.9 (2''-CH<sub>3</sub>), 26.7 (C-4'), 26.5 (C-3'), 25.9 (2''-CH<sub>3</sub>), 17.0 (4''-CH<sub>3</sub>)

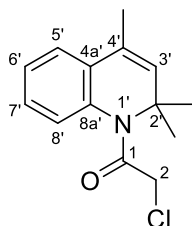
**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3029, 2996, 2981, 2933, 2865, 1772, 1716, 1661, 1396, 1363, 1049, 722

**MS (EI)** *m/z* (%) = 418 (20) [M]<sup>+</sup>, 270 (26), 175 (90), 160 (100)

**HRMS (EI)** 418.2263 (berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 418.2257)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)



**2-Chlor-1-(2,2,4-trimethylchinolin-1(2H)-yl)ethan-1-on (162)**C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClNOM<sub>r</sub> = 249.74

In 20 mL Aceton werden 2.35 g (13.6 mmol) 2,2,4-Trimethyl-1,2-dihydrochinolin (**108**) gelöst. Im Eisbad werden 2.42 g (17.5 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zugegeben und langsam über 1 h 3.2 mL (40 mmol) Chloracetylchlorid zugetropft und weitere 15 h gerührt wobei langsam auf Raumtemperatur erwärmt wird. Der Ansatz wird mit 50 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 19:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.54 g (45 %)

hellgrauer Feststoff

**Schmelzpunkt:** 95 °C (Lit.: 97-98 °C [188])

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.26 – 7.23 (m, 1H, 5'-H), 7.21 – 7.15 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 6.89 – 6.85 (m, 1H, 8'-H), 5.53 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H, 3'-H), 4.10 (s, 2H, 2'-H), 2.04 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 1.52 (s, 6H, 2'-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR**  
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 168.8 (C-1), 136.2 (C-8a'), 135.5 (C-3'), 129.2 (C-4a'), 127.9 (C-4'), 127.7 (C-7'), 125.5 (C-6'), 123.5 (C-5'), 122.6 (C-8'), 58.7 (C-2'), 44.2 (C-2), 26.2 (2'-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.0 (4'-CH<sub>3</sub>)

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3060, 3015, 2973, 2937, 1675, 1491, 1454, 1360, 1341, 1231, 763, 750, 706

**MS (EI)** *m/z* (%) = 251 (0.5) [(<sup>37</sup>Cl) M]<sup>+</sup>, 249 (2) [(<sup>35</sup>Cl) M]<sup>+</sup>, 234 (32), 158 (100)

**HRMS (EI)** 249.0924 (berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>16</sub><sup>35</sup>ClNO<sup>+</sup>: 249.0915)

**HPLC-Reinheit** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

## 6.4 Testmethoden der biologischen Prüfung

### 6.4.1 Calcium Imaging

#### Ca<sup>2+</sup>-Puffer

Für den zur Messung benötigten Puffer wurden die folgenden, in Tabelle 11 aufgeführten, Stoffe in einen 1 L Messkolben eingewogen:

Tabelle 11: Zusammensetzung und Einwaagen des Ca<sup>2+</sup>-Puffers. Die Einwaagen beziehen sich auf 1 L Puffer.

	Molekulargewicht [g/mol]	Konzentration c [mM]	Einwaage für 1.0 L [g]
<b>D-Glucose × H<sub>2</sub>O</b>	198	5.50	1.09
<b>NaCl</b>	58.4	138	8.07
<b>KCl</b>	74.6	6.00	0.447
<b>MgCl<sub>2</sub> × 6 H<sub>2</sub>O</b>	203	1.00	0.204
<b>HEPES</b>	238	10.0	2.38
<b>CaCl<sub>2</sub> × 2 H<sub>2</sub>O</b>	147	2.00	0.294

Anschließend wurden die Substanzen in ca. 950 mL sterilem Wasser gelöst, mit verdünnter Natronlauge der pH-Wert auf 7.4 eingestellt und die Lösung zu 1.0 L mit sterilem Wasser aufgefüllt. Die Osmolarität der Lösung sollte nun bei 300 mosmol/L liegen.

Der fertige Puffer wurde in 50 mL Aliquote aufgeteilt und bei -20 °C gelagert.

#### Compound-Lösung

Von den zu untersuchenden Verbindungen wurde je ca. 1 mg in dem entsprechenden Volumen DMSO zu einer Konzentration von 10 mM gelöst. Von diesen Lösungen wurden je 5 µL mit Ca<sup>2+</sup>-Puffer zu 500 µL verdünnt. Somit ergibt sich eine Konzentration von 100 µM in 1 % DMSO.

#### Fluoreszenz-Farbstoff

Der Fluoreszenzfarbstoff Fura-2-AM wurde von der Firma Thermo Fisher Scientific (Waltham, USA) bezogen. In 250 µL DMSO wurden 1.0 mg des Farbstoffs gelöst und intensiv mittels Vortex® gemischt, woraus sich eine Farbstoff-Konzentration von 4 mM ergibt. Diese Lösung wurde zu je 12 µL aliquotiert und bei -20 °C gelagert.

Vor dem Beladen der Zellen wurde für jeweils zwei 6-Well-Platten 12 µL der 4 mM Fura-Lösung mit 24 µL einer 10 % igen wässrigen Lösung des Tensids Pluronic® F-127 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) intensiv gemischt. Diese Lösung wurde mit dem Ca<sup>2+</sup>-Puffer zu 12 mL verdünnt und mittels Vortex® intensiv gemischt. Diese Gebrauchslösung entspricht dann einer Konzentration von 4 µM Farbstoff, 0.02 % Pluronic® und 0.1 % DMSO in Ca<sup>2+</sup>-Puffer.

### **Durchführung der Messung**

Die Testung wurde an HEK (human embryonic kidney)-293-Zellen (DSMZ-Nr.: ACC 305) durchgeführt. Diese wurden in 6-Well-Platten auf Deckgläser ausplattiert und im Brutschrank bei 37 °C und 10 % CO<sub>2</sub> zwei Tage inkubiert. Anschließend wurden sie mit der DNA, die für den zu untersuchenden Ionenkanal kodiert, transfiziert:

Hierzu wurden pro 6-Well-Platte 24 µL TurboFect Transfection Reagent® (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) mit 276 µL Leermedium gemischt. In drei Eppendorf-Caps wurden dann je 100 µL dieser Mischung mit 1 µg DNA (TRPML1/TRPML2/TRPML3 - YFP) versetzt und 15 min inkubiert. Je 50 µL dieser Mischung wurden in jedes Well zu den Zellen gegeben und umgeschwenkt, um eine Durchmischung mit dem Nährmedium zu erreichen. Anschließend wurden die Zellen für weitere 24 h im Brutschrank bei 37 °C und 10 % CO<sub>2</sub> inkubiert.

Um die transfizierten Zellen für die Calcium-Imaging-Messung vorzubereiten, wurde nach Ablauf der oben beschriebenen Inkubationszeit das Medium über den adhärent gewachsenen Zellen abgesaugt, die Zellen mit je 1 mL der 4 µM Fluoreszenzfarbstoff-Lösung überschichtet, umgeschwenkt und für weitere 45 min im Brutschrank (37 °C, 10 % CO<sub>2</sub>) inkubiert. Anschließend wurde die Lösung über den Zellen erneut abgesaugt und je 1 mL Ca<sup>2+</sup>-Puffer in jedes Well gegeben um den nicht aufgenommenen Farbstoff abzuspülen. Während einer letzten Inkubationszeit von weiteren 30 min wurden durch intrazelluläre Esterasen die Acetoxymethylester-Reste von den Fura-Molekülen abgespalten, wodurch die aktive, geladene Pentacarboxylat-Form entsteht. Die Zellen sind nun für die Messung bereit und können ohne signifikanten Verlust an Fluoreszenzintensität für ca. eine Stunde vermessen werden<sup>[175]</sup>.

Hierzu wurde das Glasplättchen mit den adhärent gewachsenen Zellen aus dem Well gehoben und in eine Messkammer eingespannt. Nach Zugabe von 450 µL Ca<sup>2+</sup>-Puffer wurden die Zellen unter dem Fluoreszenzmikroskop fokussiert. Bei der Anregungswellenlänge 488 nm wurden die transfizierten Zellen im Fokus durch YFP-Fluoreszenz identifiziert und in der Software markiert. Anschließend wurde die Anregungswellenlänge auf 380 nm geändert und bei Fura-2-Fluoreszenz zusätzliche nicht transfizierte Kontrollzellen markiert. Die Aufzeichnung der Fluoreszenzintensitäten wurde nun gestartet: Es wurde bei 340 nm sowie

bei 380 nm angeregt und alle 2 sec. ein Messwert aufgezeichnet. Wenn die Messwerte nach 50 sec. (25 Messpunkte) eine konstante Basislinie bildeten, wurden 50 µL der zu testenden Compound-Lösung (100 µM in 1 % DMSO) zugegeben, was einer finalen Messkonzentration von 10 µM in 0.1 % DMSO entspricht. Die Messwerte wurden über weitere 100 Messpunkte (200 sec.) aufgezeichnet. War ein Effekt erkennbar, wurden die Zellen mit Hilfe einer Eppendorf-Pipette von der Glasplatte abgespült und über weitere 5 Messpunkte die Hintergrundhelligkeit aufgezeichnet. Zeigte die Testverbindung keinen Effekt, so wurde anschließend zur Positivkontrolle 55 µL einer bekanntermaßen aktiven Substanz (100 µM in 1 % DMSO) zugegeben um zu verifizieren, dass der Test richtig durchgeführt wurde und die ausgewählten Zellen auf Aktivatoren des transfizierten Ionenkanals reagierten.

#### **6.4.2 MTT-Test**

Die Testung auf Cytotoxizität mit Hilfe des MTT-Test wurde im Arbeitskreis Prof. Bracher von Frau Martina Stadler an der humanen Leukämiezelllinie HL-60 (DSMZ-Nr.: ACC 3) durchgeführt.

Zunächst wurde mittels Hämozytometer (Fuchs-Rosenthal) die Zelldichte der Zellsuspension bestimmt und durch Verdünnen mit Medium auf  $9 \times 10^5$  Zellen pro Milliliter eingestellt.

Von den zu testenden Substanzen wurden Stammlösungen (10 mM) in DMSO hergestellt und diese mit DMSO jeweils mindestens fünfmal nacheinander im Verhältnis 1+1 verdünnt woraus sich die Konzentrationsreihe 10 mM, 5 mM, 2.5 mM, 1.25 mM, 0.625 mM, 0.3125 mM ergibt. Zur Nullwertbestimmung wird reines DMSO eingesetzt. Kontrollzellen werden nur mit reinem Nährmedium versetzt. Als Positivkontrolle dient Triton® X-100 in einer Endkonzentration von 1 µg/mL.

Die Zellsuspension wurde in 96-Well-Platten zu je 99 µL ausgesät und 24 h im Brutschrank bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub> inkubiert. Anschließend wurden je 1 µL der Testlösungen zugegeben und weitere 24 h bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub> inkubiert. Nach Zugabe von 10 µL MTT-Lösung (5 mg 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT) in 1.0 mL PBS) in jedes Well wurde wiederum 2 h inkubiert und anschließend pro Well 190 µL DMSO zugesetzt. Nach einer Stunde unter gelegentlichem Rütteln wurde die Absorption an einem MRX Microplate Reader (DYNEX Technologies, Chentilly, USA) photometrisch bei einer Wellenlänge von 570 nm (Referenzwellenlänge 630 nm) vermessen. Die statistische Auswertung sowie die Berechnung der IC<sub>50</sub>-Werte erfolgt mit Hilfe der Prism 4 Software (GraphPad, La Jolla, USA).

### 6.4.3 Agar-Diffusionstest

Die Testung auf antimikrobielle Aktivität mit Hilfe des Agar-Diffusionstest wurde im Arbeitskreis Prof. Bracher von Frau Martina Stadler durchgeführt. Als Testkeime kamen die Hefen *Candida glabrata* und *Yarrowia lipolytica*, der Dermatophyt *Hyphopichia burtonii* und der Schimmelpilz *Aspergillus niger*, die gramnegativen Bakterien *Escherichia coli* und *Pseudomonas marginalis* sowie die grampositiven Bakterien *Streptococcus entericus* und *Staphylococcus equorum* zum Einsatz. Diese wurden von der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) in Braunschweig bezogen und entsprechend den mitgelieferten Vorschriften in Flüssigkultur angezüchtet.

Als Nährmedium für *Candida glabrata*, *Hyphopichia burtonii*, *Yarrowia lipolytica*, *Escherichia coli* und *Pseudomonas marginalis* wurde ein All Culture Agar (AC-Agar) der Firma Sigma-Aldrich (St. Louis, USA) eingesetzt. 35.2 g des AC-Agar wurden zusammen mit 20 g Agar zur Verfestigung in 1.0 L Wasser suspendiert, autoklaviert und je 15 mL des noch warmen, flüssigen Agars in Petrischalen gefüllt und bei 8 °C mindestens eine Stunde erstarren lassen. Für *Streptococcus entericus* und *Staphylococcus equorum* wurde ein Nährmedium aus 10.0 g Caseinpepton, 5.0 g Hefeextrakt, 5.0 g Glucose, 5.0 g NaCl und 15 g Agar in 1.0 L Wasser bereitet. Für *Aspergillus niger* kam ein Potato Agar zum Einsatz, welcher aus 32 g Potato Dextrose Agar und 20 g Agar in 1.0 L Wasser bereitet wurde. Alle Nährmedien wurden autoklaviert, noch warm in Petrischalen zu je 15 mL ausplattiert und zum Erstarren mindestens eine Stunde auf 8 °C gekühlt.

Von den zu testenden Verbindungen wurden 1 %ige (m/V) Stammlösungen in DMSO hergestellt. Von diesen wurden jeweils 3.0 µL auf Filterplättchen (d = 6 mm) der Firma Macherey-Nagel (Düren, Deutschland) aufgetragen, was einer Menge von 30 µg Substanz pro Filterplättchen entspricht. Als Referenzsubstanzen wurden für Pilze das Antimykotikum Clotrimazol und für Bakterien Tetracyclin eingesetzt, von welchen ebenfalls Filterplättchen auf selbe Weise präpariert wurden. Als Blindwert dienten Filterplättchen, welche ausschließlich mit 3.0 µL DMSO getränkt wurden. Alle Filterplättchen wurden vor dem Aufbringen 24 h zum Trocken ausgelegt.

Zur Testung wurden die erstarrten Nährböden mit einem in der Flüssigkultur des jeweiligen Keimes getränkten Wattestäbchen bestrichen und sofort mit vier Filterplättchen mit Testsubstanz, einem Blindwert- und einem Referenzplättchen belegt. Anschließend wurden die Platten 36 h bei 32.1 °C (Bakterien) bzw. 28.0 °C (Pilze) zum Wachstum der Keime inkubiert. Der Durchmesser der Bereiche der Wachstumshemmung (Hemmhöfe) um die Substanzplättchen wurde manuell ausgemessen.



## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
AM	Acetoxymethylester
AP	Autophagosomen
br. d	breites Dublett
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
cm	Centimeter
$\delta$	chemische Verschiebung
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
dd	Doppeldublett
ddd	Dublett eines Doppeldubletts
dddd	Dublett eines Dublett eines Dublett eines Dublett
dt	Dublett vom Triplet
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DIB	Diacetoxiodbenzol
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMF-DMA	<i>N,N</i> -Dimethylformamid-dimethylacetal
DMSO	Dimethylsulfoxid
dqd	Dublett eines Quartett eines Dublett
DSM	Deutsche Sammlung für Mikroorganismen
DSMZ	Deutsche Sammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen
EC <sub>50</sub>	Konzentration eines Aktivators, bei der die halbmaximale Aktivierung beobachtet wird
EE	early endosomes (frühe Endosomen)
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
<i>et al.</i>	und andere
EtOAc	Ethylacetat

EtOH	Ethanol
eV	Elektronenvolt
FSC	Flash-Säulenchromatographie
FT	Fourier-Transformation
g	Gramm
h	Stunde
HEK	human embryonic kidney
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
hML1	humaner TRPML1-Ionenkanal
hML2	humaner TRPML2-Ionenkanal
hML3	humaner TRPML3-Ionenkanal
HOAc	Essigsäure
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	high resolution mass spectrometry (hochauflösende Massenspektrometrie)
Hz	Hertz
IC <sub>50</sub>	Konzentration eines Inhibitors, bei der die halbmaximale Inhibition beobachtet wird
IP <sub>3</sub>	Inositol-1,4,5-triphosphat
IR	Infrarot-Spektrometrie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kb	Kilobasen
kDa	Kilodalton
KOAc	Kaliumacetat
L	Liter
$\lambda$	Wellenlänge
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LE	late endosomes (späte Endosomen)
LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
LTS	lysosomale Targetingsequenz
LY	Lysosomen
m	Multiplett
M	molar
mbar	Millibar
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minute



---

mL	Milliliter
μL	Mikroliter
MLIV	Mucolipidose Typ IV
mM	millimolar [mmol/L]
μM	mikromolar
mML1	muriner TRPML1-Ionenkanal
mML2	muriner TRPML2-Ionenkanal
mML3	muriner TRPML3-Ionenkanal
mmol	Millimol
mol	Mol
mosmol/L	milliosmotische Mol je Liter
M <sub>r</sub>	relative molare Masse
MS	Massenspektrometrie
MsCl	Methansulfonylchlorid
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
MW	Mikrowellenbestrahlung
m/z	Masse je Ladungseinheit
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl [cm <sup>-1</sup> ]
NADH	Nicotinamidadenindinukleotid, reduziert
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
nm	Nanometer
NMR	nuclear magnetic resonance (Kernspinmagnetresonanz)
NOE	nuclear Overhauser effect (Messtechnik in der NMR-Spektroskopie)
PIFA	[Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol
PIP <sub>2</sub>	Phosphatidylinositolbisphosphat
PI(3,5)P <sub>2</sub>	Phosphatidylinositol-3,5-bisphosphat
PI(4,5)P <sub>2</sub>	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
ppm	parts per million
q	Quartett
RET	Recyclingendosomen
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SEM	standard error of the mean (Standardfehler)
Smp.	Schmelzpunkt
SOCE	store-operated Ca <sup>2+</sup> entry
t	Triplett

---

Tab.	Tabelle
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
tr.	trocken
TRP	transient receptor potential
TRPML1(NC)	TRPML1-Kanal mit fehlenden lysosomalen Targetingsequenzen
tt	Triplett eines Triplett
UV	Ultraviolettstrahlung
vgl.	vergleiche
YFP	yellow fluorescent protein
z.B.	zum Beispiel

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die TRP-Kanal Familie <sup>[5]</sup> .....	1
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Aufbaus eines TRP-Kanals .....	2
Abbildung 3: Übersicht über die intrazelluläre Verteilung von TRP-Kanälen. <sup>[7]</sup> .....	3
Abbildung 4: Schematische Darstellung des TRPML1-Ionenkanals. <sup>[17]</sup> .....	5
Abbildung 5: Schematische Darstellung des von Li <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> postulierten Mechanismus der pH-abhängigen Regulation von TRPML1. ....	5
Abbildung 6: Schematische Darstellung des TRPML2-Ionenkanals. <sup>[17]</sup> .....	7
Abbildung 7: Schematische Darstellung des TRPML3-Ionenkanals. <sup>[17]</sup> .....	8
Abbildung 8: Schematische Darstellung der TRPML-Kanäle im endolysosomalen System. <sup>[38]</sup> .....	10
Abbildung 9: Publierte Calcium-Imaging Daten von Grimm <i>et al.</i> <sup>[40]</sup> für <b>SN-2</b> . ....	13
Abbildung 10: Im Rahmen dieser Arbeit gemessene Calcium-Imaging-Daten für <b>SN-2</b> . ....	14
Abbildung 11: Geplante Variationen an <b>SN-2</b> .....	14
Abbildung 12: Publierte Calcium-Imaging Daten von Grimm <i>et al.</i> <sup>[40]</sup> für <b>SF-11</b> .....	15
Abbildung 13: Publierte Calcium-Imaging Daten von Grimm <i>et al.</i> <sup>[40]</sup> für <b>SF-51</b> . ....	17
Abbildung 14: Im Rahmen dieser Arbeit gemessene Calcium-Imaging-Daten für <b>SF-51</b> und <b>ML-SA1</b> . ....	17
Abbildung 15: Geplante Variationen an <b>ML-SA1</b> .....	17
Abbildung 16: Geplante Synthese der Leitstruktur <b>SN-2</b> . ....	18
Abbildung 17: Geplante Synthese von <b>SN-2</b> Analoga mit Variationen im Mesityl- und Norbornan-System. ....	18
Abbildung 18: Geplante Synthese aromatischer <b>SN-2</b> Analoga. ....	19
Abbildung 19: Geplante Synthese des Isoxazolidins. ....	19
Abbildung 20: Möglichkeiten zur Darstellung des inversen Isoxazols.....	20
Abbildung 21: Geplante Synthese des Pyrazol-Analogons von <b>SN-2</b> .....	20
Abbildung 22: Geplante Ringtransformation des Isoxazols zum Isothiazol. ....	21
Abbildung 23: Geplante Synthese von <b>SF-11</b> und seinem Strukturisomer. ....	22
Abbildung 24: Geplante Synthese der Leitstruktur <b>ML-SA1</b> . ....	23
Abbildung 25: Geplante Variationen der Leitstruktur <b>ML-SA1</b> . ....	24
Abbildung 26: Schematische Darstellung der Elektronenverschiebung in 1,3-dipolaren Cycloadditionen <sup>[77]</sup> .....	25
Abbildung 27: Synthese der Leitstruktur <b>SN-2</b> .....	26
Abbildung 28: Kristallstruktur der Verbindung <b>SN-2</b> . ....	27
Abbildung 29: Synthese von <b>SN-2</b> Analoga mit Variationen im "Süden".....	28

Abbildung 30: Synthese von ( $\pm$ )- <i>exo</i> -4-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol-3-yl)- <i>N,N</i> -dimethylanilin ( <b>19</b> ).....	29
Abbildung 31: Synthese eines <b>SN-2</b> Analogon unter Ersatz des Mesitylrestes durch einen chlorierten Furanrest. ....	30
Abbildung 32: Synthese von ( $\pm$ )-3-Brom-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazol ( <b>22</b> ). ....	30
Abbildung 33: Synthese von <b>SN-2</b> Analoga mit Variationen im Norbornan-Ringsystem. ....	31
Abbildung 34: Bildung von Furoxanen aus Nitriloxiden.....	32
Abbildung 35: Synthese von <b>29</b> von Lee <i>et al.</i> <sup>[100]</sup> (links) sowie dieser Arbeit (rechts). ....	36
Abbildung 36: Kristallstruktur der Verbindung <b>29</b> .....	37
Abbildung 37: Synthese von <b>37</b> in einer Huisgen-Cycloaddition aus Phenylacetylen. ....	40
Abbildung 38: Versuche zur Dehydrierung von <b>SN-2</b> zu <b>38</b> .....	40
Abbildung 39: Versuch zur Aromatisierung von <b>SN-2</b> über radikalische Bromierung und HBr-Abspaltung. ....	41
Abbildung 40: Versuche zur Oxidation von <b>27</b> zu <b>37</b> . ....	42
Abbildung 41: Versuchte One-Pot-Synthese zur Darstellung eines aromatischen Isoxazols.....	43
Abbildung 42: Synthese von 5-Hydroxyisoxazolidinen und deren Dehydratisierung zu Isoxazolen.....	43
Abbildung 43: Bildung von Enolaten aus Hexan-2-on. ....	46
Abbildung 44: Versuche zur Dehydratisierung von <b>44</b> . ....	47
Abbildung 45: Synthese des Isoxazols <b>55</b> über Hofmann-Eliminierung. ....	48
Abbildung 46: Versuch zur Herstellung des Isoxazols <b>38</b> durch Hofmann-Eliminierung. ....	49
Abbildung 47: Oxidation des Thioethers <b>50</b> zum Sulfoxid <b>57</b> und Sulfon <b>58</b> . ....	49
Abbildung 48: Versuche zur Darstellung des Isoxazolidins <b>60</b> . Der Stern symbolisiert das zusätzliche Stereozentrum an C-3.....	50
Abbildung 49: Synthese des gesättigten Isoxazolidins <b>60</b> durch <i>N</i> -Methylierung und Reduktion von <b>SN-2</b> . ....	51
Abbildung 50: NOE Experiment zur Bestimmung der relativen Konfiguration der Verbindung <b>60</b> .....	52
Abbildung 51: Synthese des inversen <b>SN-2</b> Analogons <b>61</b> .....	53
Abbildung 52: Synthese des Isothiazols <b>63</b> durch Ringtransformation aus dem Isoxazol <b>40</b> .....	53
Abbildung 53: Mechanismus der Cycloaddition von Arylaziden mit einem Cyclohexanon unter Organokatalyse durch L-Prolin <sup>[119]</sup> . ....	54
Abbildung 54: Versuche zur Synthese der Triazol- bzw. Triazolin-Analoga von <b>SN-2</b> . ....	55
Abbildung 55: Versuchte Synthese des Pyrazol-Analogon von <b>SN-2</b> über ein $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton. ....	56
Abbildung 56: Versuche zur Darstellung des Pyrazols <b>69</b> aus dem Enaminoketon <b>62</b> . ....	57
Abbildung 57: Versuch zur direkten Ringtransformation des Isoxazols <b>40</b> zum Pyrazol <b>69</b> . .	57

Abbildung 58: Versuche zur Darstellung des Pyrazols <b>69</b> über das $\beta$ -Diketon <b>70</b> .	59
Abbildung 59: Synthese des Pyrazolin-Analogons <b>73</b> von <b>SN-2</b> über eine Huisgen-Cycloaddition.	60
Abbildung 60: Simulierte Diederwinkel und daraus berechnete theoretische Kopplungskonstanten für beide mögliche Isomere von <b>73</b> .	61
Abbildung 61: Bildung von 3,4-Di-(4-chlorphenyl)furoxan ( <b>74</b> ).	63
Abbildung 62: Darstellung des Isoxazols <b>75</b> durch Huisgen-Cycloaddition.	63
Abbildung 63: Kristallstruktur der Verbindung <b>75</b> .	64
Abbildung 64: Doppelte Kondensation von <i>N,N</i> -Dimethylformamiddimethylacetal mit <b>75</b> .	65
Abbildung 65: Darstellung des Enaminoketons <b>76</b> .	65
Abbildung 66: Synthese der Leitstruktur <b>SF-11</b> sowie dessen Isomer <b>80</b> .	66
Abbildung 67: Kristallstrukturen der Leitstruktur <b>SF-11</b> (links) sowie von deren Isomer <b>80</b> (rechts).	67
Abbildung 68: Synthese von <b>SF-11</b> Analoga mit Trifluormethyl- bzw. Methoxysubstituenten am Phenylring.	68
Abbildung 69: Synthese der <b>SF-11</b> Analoga mit Variationen des Arylsulfonylsubstituenten.	70
Abbildung 70: Synthese der Leitstrukturen <b>ML-SA1</b> und <b>SF-51</b> .	72
Abbildung 71: Variationen im "Norden" der Leitstruktur <b>ML-SA1</b> .	74
Abbildung 72: <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum der Verbindung <b>114</b> in Chloroform-d bei Raumtemperatur.	75
Abbildung 73: Mögliche Rotamere Formen der Verbindung <b>114</b> .	76
Abbildung 74: <sup>1</sup> H-NMR Spektrum der Verbindung <b>114</b> in Tetrachlorethan-d <sub>2</sub> bei 25 °C - 100 °C.	76
Abbildung 75: NOE Experiment der Verbindung <b>121</b> .	77
Abbildung 76: Synthese des <b>ML-SA1</b> Analogons <b>124</b> über zwei verschiedene Routen.	79
Abbildung 77: Versuche zur Darstellung des Tetrachlor-Analogon <b>127</b> .	80
Abbildung 78: Versuche zur Darstellung des Tetrachlor-Analogons <b>127</b> und Bildung des ringgeöffneten <b>129</b> .	81
Abbildung 79: Darstellung des Tetrachlor-Analogons <b>127</b> .	82
Abbildung 80: Darstellung des <b>ML-SA1</b> Analogons <b>132</b> mit voluminösem Naphthalimid-Substituent.	83
Abbildung 81: Darstellung des <b>ML-SA1</b> Analogons <b>133</b> mit Theobromin-Substituent.	83
Abbildung 82: Darstellung von <b>ML-SA1</b> Analoga mit elektronenziehenden Substituenten im "Süden".	84
Abbildung 83: Darstellung des Tetrafluor-Analogons <b>137</b> .	85
Abbildung 84: Kristallstruktur des Dimers ( $\pm$ )-[1,2'-Bisinsolin]-1',3-dion ( <b>138</b> ).	86
Abbildung 85: Darstellung des Isoindolinon-Analogons <b>139</b> .	86

Abbildung 86: Versuche zur Synthese des <i>N</i> -Carboxymethylmaleinimids als Vorstufe von <b>140</b> .....	88
Abbildung 87: Versuche zur <i>N</i> -Alkylierung von Maleinimid.....	88
Abbildung 88: Polymerisation von Maleinimid. ....	89
Abbildung 89: Darstellung des <i>N</i> -alkylierten Maleinimids <b>140</b> über Maskierung mit Furan. ..	90
Abbildung 90: Synthese "im Süden" variiertes <b>ML-SA1</b> Analoga mittels Diels-Alder Cycloaddition und <i>N</i> -Alkylierung.....	90
Abbildung 91: NOE Experiment der Verbindung <b>143</b> . ....	93
Abbildung 92: NOE Experiment der Verbindung <b>149</b> . ....	95
Abbildung 93: Versuchte Diels-Alder Reaktion von Maleinimid und Pyrrol und Darstellung von <b>153</b> . ....	96
Abbildung 94: Darstellung der <b>ML-SA1</b> Analoga mit verlängertem Acyl-Spacer.....	97
Abbildung 95: Reduktion von MTT zum Formazan.....	102
Abbildung 96: Fura-2-AM wird durch intrazelluläre Esterasen zum Pentacarboxylat gespalten. ....	107
Abbildung 97: Fluoreszenz-Anregungsspektrum von Fura-2 in Abhängigkeit von der Calcium- Konzentration. <sup>[175]</sup> .....	107
Abbildung 98: Fluoreszenzspektrum von Fura-2. <sup>[175]</sup> .....	107
Abbildung 99: Aktivitäten der <b>SN-2</b> Analoga an <u>humanen</u> TRPML-Kanälen. ....	110
Abbildung 100: Aktivitäten der aktivsten <b>SN-2</b> Analoga an <u>murinen</u> TRPML-Kanälen. ....	111
Abbildung 101: Aktivitäten der <b>SF-11</b> Analoga an <u>humanen</u> TRPML-Kanälen. ....	112
Abbildung 102: Aktivitäten der aktivsten <b>SF-11</b> Analoga an <u>murinen</u> TRPML-Kanälen. ....	112
Abbildung 103: Aktivitäten der <b>SF-51 / ML-SA1</b> Analoga an <u>humanen</u> TRPML-Kanälen. ..	113
Abbildung 104: Aktivitäten der aktivsten <b>ML-SA1</b> Analoga an <u>murinen</u> TRPML-Kanälen...	114
Abbildung 105: Dosis-Wirkungskurven der selektivsten TRPML-Aktivatoren. ....	122
Abbildung 106: Syntheschema zur Darstellung der <b>SN-2</b> Analoga. ....	124
Abbildung 107: Strukturen der synthetisierten <b>SN-2</b> Analoga. ....	126
Abbildung 108: Syntheschema zur Herstellung der <b>SF-11</b> Analoga.....	128
Abbildung 109: Strukturen der synthetisierten <b>SF-11</b> Analoga. ....	129
Abbildung 110: Syntheschema zur Herstellung der <b>ML-SA1</b> Analoga. ....	131
Abbildung 111: Strukturen der synthetisierten <b>ML-SA1</b> Analoga.....	133
Abbildung 112: Strukturen der selektivsten Aktivatoren der einzelnen TRPML-Subtypen. .	134
Abbildung 113: Aktivitäten der selektivsten Aktivatoren für humane (links) und murine (rechts) TRPML-Kanäle. ....	135

### 7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die oben beschriebenen Eigenschaften der unterschiedlichen TRPML-Kanal Subtypen. ....	12
Tabelle 2: <b>SN-2</b> Analoga mit Variation im Norbornan-Ringsystem. ....	33
Tabelle 3: <b>SN-2</b> Analoga mit unterschiedlichen aliphatischen Substituenten in der 5-Hydroxyisoxazolin- und Isoxazol-Form. ....	44
Tabelle 4: Diels-Alder Edukte und Cycloaddukte und daraus dargestellte <b>ML-SA1</b> Analoga. ....	91
Tabelle 5: Simulierte räumliche Entfernungen von Protonen und simulierte Diederwinkel in <i>endo</i> - und <i>exo</i> - <b>143</b> . ....	92
Tabelle 6: Simulierte räumliche Entfernungen von Protonen und simulierte Diederwinkel in <i>endo</i> - und <i>exo</i> - <b>149</b> . ....	94
Tabelle 7: Im Agar-Diffusionstest eingesetzte Pilze und Bakterien. ....	99
Tabelle 8: Testergebnisse des Agar-Diffusionstests. ....	100
Tabelle 9: Im MTT-Test ermittelte IC <sub>50</sub> -Werte. ....	103
Tabelle 10: Vergleich der im Calcium Imaging ermittelten EC <sub>50</sub> -Werte für die Aktivierung der Ionenkanäle mit den im MTT-Test ermittelten IC <sub>50</sub> -Werten für die Zytotoxizität der selektivsten Verbindungen. ....	121
Tabelle 11: Zusammensetzung und Einwaagen des Ca <sup>2+</sup> -Puffers. ....	290

## 7.4 Literaturverzeichnis

- [1] A. Akopian, *Semin Immunopathol* **2016**, 38, 275-276.
- [2] D. J. Cosens, A. Manning, *Nature* **1969**, 224, 285-287.
- [3] P. D. Wes, J. Chevesich, A. Jeromin, C. Rosenberg, G. Stetten, C. Montell, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1995**, 92, 9652-9656.
- [4] I. S. Ramsey, M. Delling, D. E. Clapham, *Annual Review of Physiology* **2006**, 68, 619-647.
- [5] R. Latorre, C. Zaelzer, S. Brauchi, *Quarterly Reviews of Biophysics* **2009**, 42, 201-246.
- [6] T. Rohács, C. M. B. Lopes, I. Michailidis, D. E. Logothetis, *Nature Neuroscience* **2005**, 8, 626-634.
- [7] K. Abe, R. Puertollano, *Physiology* **2011**, 26, 14-22.
- [8] J. G. J. Hoenderop, T. Voets, S. Hoefs, F. Weidema, J. Prenen, B. Nilius, R. J. M. Bindels, *The EMBO Journal* **2003**, 22, 776-785.
- [9] B. Nilius, K. Talavera, G. Owsianik, J. Prenen, G. Droogmans, T. Voets, *The Journal of Physiology* **2005**, 567, 35-44.
- [10] B. Nilius, *Science Signaling* **2004**, 2004, 36.
- [11] G. Bach, *Pflügers Archiv* **2005**, 451, 313-317.
- [12] K. Venkatachalam, C. O. Wong, M. X. Zhu, *Cell Calcium* **2015**, 58, 48-56.
- [13] X.-p. Dong, D. Shen, X. Wang, T. Dawson, X. Li, Q. Zhang, X. Cheng, Y. Zhang, L. S. Weisman, M. Delling, H. Xu, *Nature communications* **2010**, 1, 38.
- [14] W. C. Lima, F. Leuba, T. Soldati, P. Cosson, *Journal of Cell Science* **2012**, 125, 2315-2322.
- [15] H. Fares, I. Greenwald, *Nature Genetics* **2001**, 28, 64-68.
- [16] K. Venkatachalam, A. A. Long, R. Elsaesser, D. Nikolaeva, K. Broadie, C. Montell, *Cell* **2008**, 135, 838-851.
- [17] C. Grimm, S. Hassan, C. Wahl-Schott, M. Biel, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2012**, 342, 236-244.
- [18] M. K. Raychowdhury, S. González-Perrett, N. Montalbetti, G. A. Timpanaro, B. Chasan, W. H. Goldmann, S. Stahl, A. Cooney, E. Goldin, H. F. Cantiello, *Human Molecular Genetics* **2004**, 13, 617-627.
- [19] E. R. Berman, N. Livni, E. Shapira, S. Merin, I. S. Levij, *The Journal of Pediatrics* **1974**, 84, 519-526.
- [20] G. Altarescu, M. Sun, D. F. Moore, J. A. Smith, E. A. Wiggs, B. I. Solomon, N. J. Patronas, K. P. Frei, S. Gupta, C. R. Kaneski, O. W. Quarrell, S. A. Slaugenhaupt, E. Goldin, R. Schiffmann, *Neurology* **2002**, 59, 306-313.



- 
- [21] J. P. Luzio, V. Poupon, M. R. Lindsay, B. M. Mullock, R. C. Piper, P. R. Pryor, *Molecular Membrane Biology* **2003**, *20*, 141-154.
- [22] C.-C. Chen, E. S. Butz, Y.-K. Chao, Y. Grishchuk, L. Becker, S. Heller, S. A. Slaugenhaupt, M. Biel, C. Wahl-Schott, C. Grimm, *Cell Chemical Biology* **2017**, *24*, 907-916.
- [23] M. Li, W. K. Zhang, N. M. Benveniste, X. Zhou, D. Su, H. Li, S. Wang, I. E. Michailidis, L. Tong, X. Li, J. Yang, *Nature structural & molecular biology* **2017**, *24*, 205-213.
- [24] P. R. Pryor, B. M. Mullock, N. A. Bright, S. R. Gray, J. P. Luzio, *The Journal of Cell Biology* **2000**, *149*, 1053-1062.
- [25] X.-P. Dong, X. Cheng, E. Mills, M. Delling, F. Wang, T. Kurz, H. Xu, *Nature* **2008**, *455*, 992-997.
- [26] W. Wang, Q. Gao, M. Yang, X. Zhang, L. Yu, M. Lawas, X. Li, M. Bryant-Genevieve, N. T. Southall, J. Marugan, M. Ferrer, H. Xu, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2015**, *112*, E1373-E1381.
- [27] C.-C. Chen, M. Keller, M. Hess, R. Schiffmann, N. Urban, A. Wolfgardt, M. Schaefer, F. Bracher, M. Biel, C. Wahl-Schott, C. Grimm, *Nature Communications* **2014**, *5*, 4681.
- [28] S. Lev, D. A. Zeevi, A. Frumkin, V. Offen-Glasner, G. Bach, B. Minke, *The Journal of Biological Chemistry* **2010**, *285*, 2771-2782.
- [29] M. P. Cuajungco, J. Silva, A. Habibi, J. A. Valadez, *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology* **2016**, *468*, 177-192.
- [30] R. Bargal, H. H. Goebel, E. Latta, G. Bach, *Neuropediatrics* **2002**, *33*, 199-202.
- [31] Y. Song, R. Dayalu, S. A. Matthews, A. M. Scharenberg, *European Journal of Cell Biology* **2006**, *85*, 1253-1264.
- [32] M. A. Samie, C. Grimm, J. A. Evans, C. Curcio-Morelli, S. Heller, S. A. Slaugenhaupt, M. P. Cuajungco, *Pflügers Archiv : European journal of physiology* **2009**, *459*, 79-91.
- [33] K. Venkatachalam, T. Hofmann, C. Montell, *The Journal of biological chemistry* **2006**, *281*, 17517-17527.
- [34] M. B. Morelli, M. Nabissi, C. Amantini, D. Tomassoni, F. Rossi, C. Cardinali, M. Santoni, A. Arcella, M. A. Oliva, A. Santoni, C. Polidori, M. P. Mariani, G. Santoni, *Oncotarget* **2016**, *7*, 43654-43668.
- [35] F. Di Palma, I. A. Belyantseva, H. J. Kim, T. F. Vogt, B. Kachar, K. Noben-Trauth, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2002**, *99*, 14994-14999.
- [36] C. Grimm, M. P. Cuajungco, A. F. J. van Aken, M. Schnee, S. Jörs, C. J. Kros, A. J. Ricci, S. Heller, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2007**, *104*, 19583-19588.
- [37] H. J. Kim, Q. Li, S. Tjon-Kon-Sang, I. So, K. Kiselyov, A. A. Soyombo, S. Muallem, *The EMBO Journal* **2008**, *27*, 1197-1205.
- [38] X. Cheng, D. Shen, M. Samie, H. Xu, *FEBS letters* **2010**, *584*, 2013-2021.
- [39] C. Grimm, K. Bartel, A. M. Vollmar, M. Biel, *Pharmaceuticals* **2018**, *11*, 4.
-

- [40] C. Grimm, S. Jörs, S. A. Saldanha, A. G. Obukhov, B. Pan, K. Oshima, M. P. Cuajungco, P. Chase, P. Hodder, S. Heller, *Chemistry & Biology* **2010**, *17*, 135-148.
- [41] D. Shen, X. Wang, X. Li, X. Zhang, Z. Yao, S. Dibble, X.-p. Dong, T. Yu, A. P. Lieberman, H. D. Showalter, H. Xu, *Nature Communications* **2012**, *3*, 731.
- [42] X. Zhou, M. Li, D. Su, Q. Jia, H. Li, X. Li, J. Yang, *Nature Structural & Molecular Biology* **2017**, *24*, 1146-1154.
- [43] P. Schmiede, M. Fine, G. Blobel, X. Li, *Nature* **2017**, *550*, 366-370.
- [44] M. Hirschi, M. A. Herzik, Jr., J. Wie, Y. Suo, W. F. Borschel, D. Ren, G. C. Lander, S. Y. Lee, *Nature* **2017**, *550*, 411-414.
- [45] Q. Chen, J. She, W. Zeng, J. Guo, H. Xu, X. C. Bai, Y. Jiang, *Nature* **2017**, *550*, 415-418.
- [46] A. Patapoutian, S. Tate, C. J. Woolf, *Nature Reviews Drug Discovery* **2009**, *8*, 55-68.
- [47] M. L. McIntosh, M. R. Naffziger, B. O. Ashburn, L. N. Zakharov, R. G. Carter, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, *10*, 9204-9213.
- [48] A. M. Jawalekar, E. Reubsaet, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, *Chemical Communications* **2011**, *47*, 3198-3200.
- [49] C. Grundmann, *Synthesis* **1970**, *1970*, 344-359.
- [50] R. Huisgen, *Angewandte Chemie* **1963**, *75*, 604-637.
- [51] A. Y. Deshmukh, P. B. Raghuwanshi, A. G. Doshi, *Asian Journal of Chemistry* **2002**, *14*, 548-550.
- [52] W. R. Vaughan, J. L. Spencer, *The Journal of Organic Chemistry* **1960**, *25*, 1160-1164.
- [53] A. Barco, S. Benetti, G. P. Pollini, P. G. Baraldi, *Synthesis* **1977**, *1977*, 837-837.
- [54] T. Thiemann, S. Mataka, C. Burmester, M. Watanabe, M. Imai, in *Proceedings of the 13th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*, Vol. 13, **2009**, a013.
- [55] G. Bianchi, P. Grünanger, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 817-822.
- [56] S. Minami, Y. Kouriyama-Shi, J. I. Matsumoto, M. Shimizu, Y. Takase, Dainippon Pharmaceutical Co Ltd, United States Patent, US 3631169 A, **1971**.
- [57] H. Hart, D. Ok, *The Journal of Organic Chemistry* **1986**, *51*, 979-986.
- [58] R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey, H. Seidl, *Chemische Berichte* **1968**, *101*, 2568-2584.
- [59] R. R. Fraser, Y. S. Lin, *Canadian Journal of Chemistry* **1968**, *46*, 801-805.
- [60] D. G. Brown, N. Sanguantrakun, B. Schulze, U. S. Schubert, C. P. Berlinguette, *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 12354-12357.
- [61] L. Wang, S. Peng, L. J. T. Danence, Y. Gao, J. Wang, *Chemistry – A European Journal* **2012**, *18*, 6088-6093.

- [62] C. F. Beam, M. C. D. Dyer, R. A. Schwarz, C. R. Hauser, *The Journal of Organic Chemistry* **1970**, *35*, 1806-1810.
- [63] A. Quilico, in *Chemistry of Heterocyclic Compounds, Chapter 1 Isoxazoles*, John Wiley & Sons, Inc., **2008**, 5-94.
- [64] E. Fos, L. Borràs, M. Gasull, D. Mauleón, G. Carganico, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1992**, *29*, 203-208.
- [65] A. Nakhai, J. Bergman, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2298-2306.
- [66] K. Akiba, K. Kashiwagi, Y. Ohyama, Y. Yamamoto, K. Ohkata, *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107*, 2721-2730.
- [67] M. Tóth, S. Kun, É. Bokor, M. Benlifa, G. Tallec, S. Vidal, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, J.-P. Praly, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 4773-4785.
- [68] L. Schwarz, U. Girreser, B. Clement, *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, *2014*, 1961-1975.
- [69] D. L. Severance, E. M. M. Gardiner, S. A. Noble, B. Lou, A. J. Borchardt, M. Kahraman, J. R. Roppe, D. L. Siegel, S. A. Scranton, Patent, WO 2006/116355 A1, **2006**.
- [70] H. Dorn, G. Hilgetag, A. Zubek, *Chemische Berichte* **1966**, *99*, 183-195.
- [71] M. C. Beswick, M. J. Drysdale, B. W. Dymock, E. McDonald, Patent, WO 2004/056782, **2004**.
- [72] M.-E. Theoclitou, L. A. Robinson, *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 3907-3910.
- [73] R. Chen, X. Yang, H. Tian, X. Wang, A. Hagfeldt, L. Sun, *Chemistry of Materials* **2007**, *19*, 4007-4015.
- [74] Y. Hao, X. Yang, J. Cong, A. Hagfeldt, L. Sun, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 552-558.
- [75] I. Venturini, L. Filippini, M. S. Vazzola, Patent, WO 2010109301 A1, **2010**.
- [76] S. Bala, M. Saini, S. Kamboj, V. Saini, *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics* **2012**, *11*, 45-52.
- [77] R. Huisgen, *Angewandte Chemie* **1963**, *75*, 742-754.
- [78] S. K. Prajapati, S. Shrivastava, U. Bihade, A. K. Gupta, V. G. M. Naidu, U. C. Banerjee, B. N. Babu, *Medicinal Chemistry Communications* **2015**, *6*, 839-845.
- [79] K. Alder, G. Stein, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1933**, *501*, 1-48.
- [80] T. Hisaji, I. Toshikazu, Y. Yoshihiro, I. Eiji, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1977**, *50*, 2694-2699.
- [81] B. A. Mendelsohn, S. Lee, S. Kim, F. Teyssier, V. S. Aulakh, M. A. Ciufolini, *Organic Letters* **2009**, *11*, 1539-1542.
- [82] W. Xu, J. Wang, C. Liu, C.-L. Chen, *Journal of the Chinese Chemical Society* **2004**, *51*, 1259-1266.
- [83] L. Di Nunno, P. Vitale, A. Scilimati, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11198-11204.

- [84] L. Di Nunno, P. Vitale, A. Scilimati, L. Simone, F. Capitelli, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12388-12395.
- [85] R. S. Ramón, J. Bosson, S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 1197-1202.
- [86] C. L. Allen, S. Davulcu, J. M. J. Williams, *Organic Letters* **2010**, *12*, 5096-5099.
- [87] M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, I. Mohammadpoor-Baltork, M. Moosavifar, *Applied Catalysis A: General* **2009**, *358*, 157-163.
- [88] Y. Hou, S. Lu, G. Liu, *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78*, 8386-8395.
- [89] M. J. Genin, A. B. Bueno, J. Agejas Francisco, P. R. Manninen, W. P. Bocchinfuso, C. Montrose-Rafizadeh, E. A. Cannady, T. M. Jones, J. R. Stille, E. Raddad, C. Reidy, A. Cox, M. D. Michael, L. F. Michael, *Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *58*, 9768-9772.
- [90] R. Bonjouklian, L. N. Jungheim, K. J. Thrasher, Patent, WO2002081482 A1, **2002**.
- [91] F. A. Dijcks, G. H. Veeneman, J. L. M. Peters, Patent, WO2012052395 A1, **2012**.
- [92] E.-C. Wang, K.-S. Huang, H.-M. Chen, C.-C. Wu, G.-J. Lin, *Journal of the Chinese Chemical Society* **2004**, *51*, 619-627.
- [93] C. Grundmann, R. Richter, *The Journal of Organic Chemistry* **1968**, *33*, 476-478.
- [94] M. Younus Wani, F. Athar, A. Salauddin, S. Mohan Agarwal, A. Azam, I. Choi, A. Roouf Bhat, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *46*, 4742-4752.
- [95] J. E. Gómez-Galeno, Q. Dang, T. H. Nguyen, S. H. Boyer, M. P. Grote, Z. Sun, M. Chen, W. A. Craigo, P. D. van Poelje, D. A. MacKenna, E. E. Cable, P. A. Rolzin, P. D. Finn, B. Chi, D. L. Linemeyer, S. J. Hecker, M. D. Erion, *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2010**, *1*, 478-482.
- [96] L. Di Nunno, P. Vitale, A. Scilimati, S. Tacconelli, P. Patrignani, *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, *47*, 4881-4890.
- [97] R. Orth, T. Bottcher, S. A. Sieber, *Chemical Communications* **2010**, *46*, 8475-8477.
- [98] P. Caldirola, M. Ciancaglione, M. De Amici, C. De Micheli, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 4647-4650.
- [99] K.-J. Hwang, Y. C. Park, H. J. Kim, J. H. Lee, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* **1998**, *62*, 1693-1697.
- [100] C. K. Y. Lee, A. J. Herlt, G. W. Simpson, A. C. Willis, C. J. Easton, *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 3221-3231.
- [101] C. K. Y. Lee, C. J. Easton, M. Gebara-Coghlan, L. Radom, A. P. Scott, G. W. Simpson, A. C. Willis, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **2002**, 2031-2038.
- [102] C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783-2792.
- [103] R. Li, W. T. Wu, G. L. Wu, Y. Fan, L. M. Wu, *Chinese Chemical Letters* **2007**, *18*, 788-790.
- [104] P. Vitale, A. Scilimati, *Synthesis* **2013**, *45*, 2940-2948.

- [105] A. F. C. Flores, L. A. Piovesan, A. A. Souto, M. A. Pereira, M. A. P. Martins, T. L. Balliano, G. S. da Silva, *Synthetic Communications* **2013**, *43*, 2326-2336.
- [106] H. G. O. Becker, W. Berger, G. Domschke, E. Fanghänel, J. Faust, M. Fischer, F. Gentz, K. Gewald, R. Gluch, R. Mayer, K. Müller, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schollberg, K. Schwetlick, E. Seiler, G. Zeppenfeld, *Organikum, Vol. 21. Auflage*, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2001**.
- [107] L. Tian, L.-Z. Liu, *Heteroatom Chemistry* **2005**, *16*, 200-204.
- [108] A. KRUTOSIKOVA, J. KOVAC, M. DANDAROVA, M. VALENTINY, *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* **1978**, *43*, 288-294.
- [109] S. Minami, J.-i. Matsumoto, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1967**, *15*, 366-369.
- [110] M. E. Kuehne, S. J. Weaver, P. Franz, *The Journal of Organic Chemistry* **1964**, *29*, 1582-1586.
- [111] R. Comi, R. W. Franck, M. Reitano, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Letters* **1973**, *14*, 3107-3109.
- [112] H. Böhme, H.-J. Wilke, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1978**, *1978*, 1123-1128.
- [113] G. Barbarella, P. Dembech, V. Tugnoli, *Organic Magnetic Resonance* **1984**, *22*, 402-407.
- [114] J. C. Dyer, D. L. Harris, S. A. Evans, *The Journal of Organic Chemistry* **1982**, *47*, 3660-3664.
- [115] A. Cerri, C. De Micheli, R. Gandolfi, *Synthesis* **1974**, *1974*, 710-712.
- [116] G. Pinna, G. Loriga, G. Pinna, G. Chelucci, *Molecules* **2013**, *18*, 8147-8159.
- [117] A. K. Chakraborti, Basak, V. Grover, *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 8014-8017.
- [118] J. W. Scott, R. Borer, G. Saucy, *The Journal of Organic Chemistry* **1972**, *37*, 1659-1663.
- [119] M. Belkheira, D. E. Abed, J. M. Pons, C. Bressy, *Chemistry – A European Journal* **2011**, *17*, 12917-12921.
- [120] K. Banert, J. Lehmann, H. Quast, G. Meichsner, D. Regnat, B. Seiferling, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **2002**, 126-134.
- [121] P. J. Smith, J. R. Dimmock, W. A. Turner, *Canadian Journal of Chemistry* **1973**, *51*, 1458-1470.
- [122] C. J. Kowalski, K. W. Fields, *Journal of the American Chemical Society* **1982**, *104*, 1777-1779.
- [123] A. Alberola, A. González-Ortega, M. L. Sádaba, M. C. Sañudo, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1998**, 4061-4066.
- [124] S. I. Sviridov, A. A. Vasil'ev, S. V. Shorshnev, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12195-12201.

- [125] C. J. Valduga, H. S. Braibante, M. E. F. Braibante, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1998**, 35, 189-192.
- [126] V. N. Kovganko, N. N. Kovganko, *Russian Journal of Organic Chemistry* **2006**, 42, 696-700.
- [127] S. Hünig, E. Lücke, W. Brenninger, *Organic Synthesis* **1961**, 41, 65-66.
- [128] X. Guo, X. Ma, Q. Yang, J. Xu, L. Huang, J. Jia, J. Shan, L. Liu, W. Chen, H. Chu, J. Wei, X. Zhang, H. Sun, Y. Tang, Q. You, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, 81, 89-94.
- [129] D. S. Wulfman, S. Yousefian, J. M. White, *Synthetic Communications* **1988**, 18, 2349-2352.
- [130] T. Ismail, S. Shafi, P. P. Singh, N. A. Qazi, S. D. Sawant, I. Ali, I. A. Khan, H. M. S. Kumar, G. N. Qazi, M. S. Alam, *Indian Journal of Chemistry* **2008**, 47B, 740-747.
- [131] M. Wan, L. Xu, L. Hua, A. Li, S. Li, W. Lu, Y. Pang, C. Cao, X. Liu, P. Jiao, *Bioorganic Chemistry* **2014**, 54, 38-43.
- [132] D.-J. Hu, S.-F. Liu, T.-H. Huang, H.-Y. Tu, A.-D. Zhang, *Molecules* **2009**, 14, 1288.
- [133] K. B. Umesha, K. Ajay Kumar, K. M. Lokanatha Rai, *Synthetic Communications* **2002**, 32, 1841.
- [134] E. Knoevenagel, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1921**, 54, 1722-1730.
- [135] G. Reddelien, A. Thurm, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1932**, 65, 1511-1521.
- [136] A. Volkov, F. Tinnis, H. Adolfsson, *Organic Letters* **2014**, 16, 680-683.
- [137] M. Geffe, L. Andernach, O. Trapp, T. Opatz, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2014**, 10, 701-706.
- [138] Z. Li, W. Wang, X. Zhang, C. Hu, W. Zhang, *Synlett* **2013**, 24, 73-78.
- [139] T. N. Bansode, J. V. Shelke, V. G. Dongre, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 44, 5094-5098.
- [140] M. I. Escudero, L. D. Kremenichuzky, I. A. Perillo, H. Cerecetto, M. M. Blanco, *Synthesis* **2011**, 2011, 571-576.
- [141] C. W. Rees, A. J. P. White, D. J. Williams, O. A. Rakitin, L. S. Konstantinova, C. F. Marcos, T. Torroba, *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, 64, 5010-5016.
- [142] D. Dunn, J. Husten, L. D. Aimone, M. A. Ator, S. Chatterjee, *Chemical Biology & Drug Design* **2013**, 82, 348-350.
- [143] Q. Zhou, P. Audebert, G. Clavier, R. Méallet-Renault, F. Miomandre, Z. Shaukat, T.-T. Vu, J. Tang, *The Journal of Physical Chemistry C* **2011**, 115, 21899-21906.
- [144] M. N. Soltani Rad, A. Khalafi-Nezhad, S. Behrouz, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2010**, 6, 49.

- 
- [145] L. H. Tagle, C. A. Terraza, A. Tundidor-Camba, D. Coll, *Polymer Bulletin* **2016**, 74, 263-281.
- [146] C. Tan, L. Wei, F. P. Ottensmeyer, I. Goldfine, B. A. Maddux, C. C. Yip, R. A. Batey, L. P. Kotra, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, 14, 1407-1410.
- [147] J. M. Chapman, Jr., S. D. Wyrick, P. J. Voorstad, J. H. Maguire, G. H. Cocolas, I. H. Hallx, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1984**, 73, 1482-1484.
- [148] A. Arizpe, F. J. Sayago, A. I. Jiménez, M. Ordóñez, C. Cativiela, *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, 2011, 6732-6738.
- [149] M. H. Norman, D. J. Minick, G. C. Rigdon, *Journal of Medicinal Chemistry* **1996**, 39, 149-157.
- [150] S. Van Goethem, P. Van der Veken, V. Dubois, A. Soroka, A.-M. Lambeir, X. Chen, A. Haemers, S. Scharpé, I. De Meester, K. Augustyns, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, 18, 4159-4162.
- [151] C. Anastasiadis, G. Hogarth, J. D. E. T. Wilton-Ely, *Inorganica Chimica Acta* **2010**, 363, 3222-3228.
- [152] R. E. Gawley, S. R. Chemburkar, A. L. Smith, T. V. Anklekar, *The Journal of Organic Chemistry* **1988**, 53, 5381-5383.
- [153] B. H. Patel, A. G. M. Barrett, *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, 77, 11296-11301.
- [154] A. Dunet, A. Willemart, *Comptes rendus hebdomadaires de séances de l'Académie des sciences* **1946**, 222, 1443-1444.
- [155] H. Y. Song, M. H. Ngai, Z. Y. Song, P. A. MacAry, J. Hobley, M. J. Lear, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009**, 7, 3400-3406.
- [156] K. C. Koehler, A. Durackova, C. J. Kloxin, C. N. Bowman, *AIChE Journal* **2012**, 58, 3545-3552.
- [157] R. C. Clevenger, K. D. Turnbull, *Synthetic Communications* **2000**, 30, 1379-1388.
- [158] H. N. Borah, R. C. Boruah, J. S. Sandhu, *Journal of Chemical Research, Synopses* **1998**, 272-273.
- [159] P. Mison, B. Sillion, in *Progress in Polyimide Chemistry I* (Ed.: H. R. Kricheldorf), Springer Berlin, Heidelberg, **1999**, 137-179.
- [160] M. Azechi, N. Toyota, K. Yamabuki, K. Onimura, T. Oishi, *Polymer Bulletin* **2011**, 67, 631-640.
- [161] T. Soejima, K. Satoh, M. Kamigaito, *ACS Macro Letters* **2015**, 4, 745-749.
- [162] D. M. Gooden, *Molbank* **2009**, 9, 1-3.
- [163] F. M. Mansfeld, G. Feng, S. Otto, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009**, 7, 4289-4295.
- [164] S. Michaelis, S. Blechert, *Chemistry – A European Journal* **2007**, 13, 2358-2368.
- [165] H. Kwart, I. Burchuk, *Journal of the American Chemical Society* **1952**, 74, 3094-3097.
-

- [166] K. Kumamoto, I. Fukada, H. Kotsuki, *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43*, 2015-2017.
- [167] Y.-L. An, Z.-Y. Shao, J. Cheng, S.-Y. Zhao, *Synthesis* **2013**, *45*, 2719-2726.
- [168] C.-S. Ling, X. Wang, Y. Liu, Q. Wu, *Acta Crystallographica Section E* **2009**, *65*, o2975.
- [169] A. C. L. Leite, F. F. Barbosa, M. V. d. O. Cardoso, D. R. M. Moreira, L. C. D. Coêlho, E. B. da Silva, G. B. d. O. Filho, V. M. O. de Souza, V. R. A. Pereira, L. de C. Reis, P. M. P. Ferreira, C. Pessoa, A. G. Wanderley, F. V. B. Mota, T. G. da Silva, *Medicinal Chemistry Research* **2014**, *23*, 1701-1708.
- [170] E. Guénin, M. Monteil, N. Bouchemal, T. Prangé, M. Lecouvey, *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, *2007*, 3380-3391.
- [171] M. Kobeissi, K. Cherry, W. Jomaa, *Synthetic Communications* **2013**, *43*, 2955-2965.
- [172] T. Mosmann, *Journal of Immunological Methods* **1983**, *65*, 55-63.
- [173] M. V. Berridge, P. M. Herst, A. S. Tan, *Biotechnology Annual Review* **2005**, *11*, 127-152.
- [174] B. Romeis, M. Mulisch, E. Aescht, *Mikroskopische Technik*, Vol. 18. Aufl., Spektrum, Akademischer Verlag, Heidelberg, **2010**.
- [175] Thermo Fisher Scientific Inc., Fura-2 Calcium Indicator, <https://www.thermofisher.com/de/de/home/life-science/drug-discovery/target-and-lead-identification-and-validation/g-protein-coupled-html/cell-based-second-messenger-assays/fura-2-calcium-indicator.html>, Abgerufen am 27.11.2015.
- [176] S. A. Saldanha, C. Grimm, C. Allais, E. Smith, S. Ouizem, B. A. Mercer, W. R. Roush, S. Heller, P. Hodder, *Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US)* **2012** (updated 3. Sept. 2013), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169454/>.
- [177] C. Xiang, T. Li, J. Yan, *Synthetic Communications* **2014**, *44*, 682-688.
- [178] C. Li, H. Deng, C. Li, X. Jia, J. Li, *Organic Letters* **2015**, *17*, 5718-5721.
- [179] B. D. Zlatopolskiy, R. Kandler, D. Kobus, F. M. Mottaghy, B. Neumaier, *Chemical Communications* **2012**, *48*, 7134-7136.
- [180] C. K. Y. Lee, A. B. Holmes, B. Al-Duri, G. A. Leeke, R. C. D. Santos, J. P. K. Seville, *Chemical Communications* **2004**, 2622-2623.
- [181] A. Nagarajan, M. K. Pillay, *Indian journal of chemistry, Section B* **1993**, *32*, 471-474.
- [182] A. Thiruvalluvar, V. Parthasarathi, V. Kabaleeswaran, S. S. Rajan, A. Nagarajan, M. K. Pillay, *Acta Crystallographica Section E* **2001**, *57*, o1240-o1241.
- [183] M. G. Kociolek, K. P. Kalbarczyk, *Synthetic Communications* **2004**, *34*, 4387-4394.
- [184] M. Nitta, T. Kobayashi, *Chemistry Letters* **1983**, *12*, 51-54.
- [185] L. Dal Bola, M. De Amici, C. De Micheli, R. Gandolfi, K. N. Houk, *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 807-810.



- [186] C. B. Schapira, M. I. Abasolo, I. A. Perillo, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1985**, 22, 577-581.
- [187] E. Lukevics, M. Trushule, I. Germane, I. Turovskii, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1997**, 33, 229-233.
- [188] B. A. Lugovik, L. G. Yudin, A. N. Kost, *Doklady Akademii Nauk SSSR* **1966**, 170, 340-343.